

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a.d.Lahn
Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. Dr. med. W. Straub

**METABOLITSPIEGEL IN VERSCHIEDENEN GEWEBEN
DES KANINCHENAUGES NACH PARTIELLER
CYCLODIATHERMIE UND APPLIKATION VON
XANTINOL-NIKOTINAT**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

**dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von**

BERND HEUVELS

aus Scharbeutz/Ostsee

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. Dr. med. W. Straub

METABOLITSPIEGEL IN VERSCHIEDENEN GEWEBEN
DES KANINCHENAUGES NACH PARTIELLER
CYCLODIATHERMIE UND APPLIKATION VON
XANTINOL-NIKOTINAT

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

BERND HEUVELS

aus Scharbeutz/Ostsee

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 15. 4. 1977

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Priv. Doz. Dr. med. E. Schütte
Correferent: Prof. Dr. med. L. Welge-Lüssen

I.	Einleitung	1
II.	Anatomie, Stoffwechsel und Funktion der untersuchten Gewebe	2
	1. Hornhaut	2
	a) Epithel	2
	b) Stroma	3
	2. Kammerwasser	4
	3. Glaskörper	4
	4. Hornhautstoffwechsel	6
III.	Bisherige Erfahrungen mit Complamin	7
IV.	Fragestellung und Plan der Untersuchungen	10
V.	Methodischer Teil	11
	1. Verwendete Geräte und Reagenzien	11
	2. Präparationstechnik	11
	a) Cyclodiathermie	12
	b) Glucose- und Fructoseinjektionen	13
	c) Gewinnung der untersuchten Gewebe	13
	3. Aufbereitung der Gewebe	14
	a) Hornhautepithel	14
	b) Hornhautstroma	15
	c) Kammerwasser	14
	d) Glaskörper	14
	4. Testanordnung	15
	5. Berechnung der Ergebnisse	18

VI.	Ergebnisse	18
	Glucose- und Fructosespiegel in den untersuchten Geweben des rechten, mit partieller Cyclo-diathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Auges nach Injektion von	
	1. 0,5 g 40%iger Glucose / kg Körpergewicht	19
	2. 0,5 g 40%iger Laevulose / kg Körpergewicht	23
	3. 0,5 g 40%iger Glucose / kg Körpergewicht und Zusatz von Complamin ^R im Verhältnis 5:1	27
	4. 0,5 g 40%iger Laevulose / kg Körpergewicht und Zusatz von Complamin ^R im Verhältnis 5:1	31
VII.	Diskussion	37
VIII	Zusammenfassung	47
IX	Methodischer Anhang	48
	1. Abkürzungen	48
	2. Tabellen der Einzelwerte	49
X.	Literaturverzeichnis	54

I Einleitung

Die Aufnahme sämtlicher Umwelteindrücke und damit der Kontakt eines Individuums zu seiner Umwelt beruht auf funktions-tüchtigen Sinnesorganen. Das bedeutendste und zugleich komplizierteste Sinnesorgan ist das Auge. Dies verpflichtet uns, es gegen schädigende Einflüsse zu schützen und bei bereits eingetretener Schädigung nach Mitteln und Wegen zu suchen, die Funktionstüchtigkeit zu erhalten beziehungsweise wiederherzustellen.

Das Auge selbst ist entsprechend seiner hervorragenden Bedeutung für das Lebewesen mit einer Reihe von Schutz-richtungen ausgerüstet. Hierzu gehören in erster Linie seine anatomische Lage innerhalb der knöchernen Orbita, sowie die Lider mit Tränendrüsen und ableitenden Tränenwegen. 43

Grundlage jeder ärztlichen Bemühung um die Erhaltung und Wiederherstellung der Sehkraft ist eine möglichst umfassende Kenntnis von den Funktionsmechanismen des Auges.

REIM, SCHÜTTE et al. haben sich eingehend mit der Erforschung der Versorgung der vorderen Augenabschnitte mit nutritiven Metaboliten beschäftigt. Auch diese Arbeit möchte, aufbauend auf den Veröffentlichungen o. g. Autoren hierzu einen Beitrag leisten, und zwar unter einem medikamentösterapeutischen Aspekt. Wir wollten der Frage nachgehen - am Beispiel des Xantinol-Nicotinats - ob sich die vielgepriesene Wirkung durchblutungsfördernder Medikamente auch am Auge nachweisen läßt.

II Anatomie, Stoffwechsel und Funktion der

untersuchten Gewebe

1. Hornhaut

Die Hornhaut ist ein gefäßloses, transparentes Gewebe mit glatter und spiegelnder Oberfläche. Sie hat einen Durchmesser von durchschnittlich 11,78 mm (Männer), 11,60 mm (Frauen), eine Dicke von 0,5 - 1,0 mm im Zentrum, 0,8 - 1,7 mm im Limbusgebiet und einen Krümmungsradius der Vorderfläche von 7,7 - 8,3 mm, der Hinterfläche von 6,6 mm. Die Gesamtbrechkraft beträgt etwa 43 dptr.

Histologisch finden wir von außen nach innen gesehen folgende Schichten: Epithel, Basalmembran, Membrana limitans ant. (Bowmansche Membran), Stroma corneae, Lamina limitans post. (Descemetsche Membran) und Endothel. 43

a) Epithel

Das Epithel ist ein fünf- bis sechsschichtiges, nicht verhorntes Plattenepithel, das in seiner Feinstruktur weitgehend demjenigen anderer mehrschichtiger Epithelien des Körpers gleicht. Es stellt die äußere Schutzschicht der Hornhaut dar und ist in seinen einzelnen Zellschichten verschiedenartig aufgebaut. Einer Basalmembran sitzen kubische, teils zylindrische Zellen auf, die mit dieser durch in regelmäßigen Abständen ausgebildete Haftplatten verbunden sind. Es folgen runde bis polygonale Intermediärzellen, denen nach außen hin eine Schicht flacherer Deckzellen aufgelagert ist.

Elektronenmikroskopisch ergeben sich weitere Unterschiede der einzelnen Epithelzellschichten. Im Plasma der Basalzellen finden sich im Gegensatz zu den anderen Zellschichten, in denen ein ausgesprochener Mangel an Zellorganellen zu beobachten ist, ein endoplasmatisches Retikulum, Ribosomen und ein Golgiapparat. Mitochondrien sind nur vereinzelt vorhanden. Histo-

chemisch kommt den Basalzellen eine Bedeutung als Glycogenspeicher zu. Nach außen hin nimmt die Zahl der Zellorganellen ab. In den Deckzellen fehlen Mitochondrien und Golgi-Apparat, dagegen werden cytoplasmatische Vorstülpungen und Tonofibrillen beobachtet. Innerhalb der Basalzellschicht sind sogenannte 'secretory cells' beschrieben worden, die sich durch einen besonderen Reichtum an Mikrosomen sowie ein besonders gut differenziertes endoplasmatisches Retikulum auszeichnen. Alle Epithelzellen sind untereinander eng vermascht, so daß keine extracellulären Flüssigkeitsräume bestehen, ein Umstand, der offensichtlich der optischen Leere und damit der Transparenz des Hornhautepithels dient. 9, 18, 29, 43, 52, 53.

b) Stroma

Das Hornhautstroma besteht hauptsächlich aus einem Geflecht kollagener Fasern, die sich zu Lamellen gebündelt kreuz und quer unter verschiedenen Winkeln durchflechten, so daß eine regelmäßige Faserarchitektur entsteht. Zwischen diesen Lamellen sind die sog. fixen Hornhautzellen oder Keratozyten eingestreut. Die Hornhautfibrillen sind in eine Kittsubstanz oder Matrix eingebettet, die histochemisch aus verschiedenen Fraktionen saurer Glycosaminoglycane besteht. Bei der Quellung der Hornhaut durch Wasseraufnahme kommt es nicht zu einer Veränderung der Fibrillenstruktur, es scheint lediglich die Grundsubstanz durch Wasseraufnahme zu quellen. Der hierdurch in der Hornhaut entstehende Druck wird Quellungsdruck genannt, dem ein entgegengerichteter, sogenannter Imbibitionsdruck gegenübersteht. Diese dem Quellungsdruck entgegengerichtete Komponente ist der physikalische Ausdruck für den Sog des Stromas zu einer potentiellen Wasseraufnahme. Der negative Imbibitionsdruck wird für die regelmäßige Anordnung der Fibrillenstruktur verantwortlich gemacht. Er verleiht der Grundsubstanz des Stromas Festigkeit, verhindert als Gegenspieler des Quellungsdrucks die Wasseraufnahme durch die Grundsubstanz und sichert somit die Transparenz des Hornhautstromas. 8, 11, 18, 29, 43, 52.

2. Kammerwasser

Das Kammerwasser wird zu den transzellulären Flüssigkeiten gezählt und unterscheidet sich in seiner Zusammensetzung nur wenig vom Blutplasma. Als Ort der Kammerwasserproduktion werden die Ziliarfortsätze des Ziliarkörpers bezeichnet. Hier wiederum ist es ein Kapillarnetz, das neben dem nach innen gerichteten sezernierenden Epithel dem Ort der Kammerwasserproduktion entsprechen könnte. In Bezug auf einige Bestandteile des Kammerwassers könnte es sich um eine Ultrafiltration des Blutplasmas handeln. Andererseits muß auch dem Ziliarepithel, in dessen Zellplasma sich elektronenmikroskopisch unter anderem große Mitochondrien und ein endoplasmatisches Retikulum nachweisen lassen, ein aktiver sekretorischer Anteil an der Kammerwasserproduktion zugesprochen werden.

Vom Ort der Entstehung gelangt das Kammerwasser zwischen Linsenvorderkapsel und Pigmentepithel der Iris durch die Pupille in die Vorderkammer, die es dann wieder durch das Trabekelwerk im Kammerwinkel und den Schlemm'schen Kanal in Richtung der intraskleralen Venenplexus verläßt. Auf diesem Wege umspült es die bradytrophen Gewebe Glaskörper, Linse und Cornea und versorgt diese mit nutritiven Metaboliten. Schließlich trägt es bei intakter Relation zwischen Produktionsmenge und Abflußbedingungen zur Konstanz des intraokularen Druckes bei. 6, 8, 39, 43, 45, 48, 55.

3. Glaskörper

Der Glaskörper ist eine durchsichtige gallertartige Kugel, die den gesamten Raum zwischen Linsenhinterfläche und Retina einnimmt. Morphologisch kann man ihn wegen seiner Zellarmut weniger als Gewebe sondern eher als Gel im Solzustand bezeichnen. Er besitzt an seiner linsenwärtigen Seite eine Vertiefung, die sog. Fossa patellaris. Der Glaskörper hat nur an zwei Stellen mit anderen Abschnitten des inneren Auges eine festere Verbindung. Einerseits ist er mit der Papille verbunden, andererseits inserieren einige von der Zonula und der Linsenkap-

sel bogenförmig abzweigende Fasern in der membrana hyaloidea.

Die Frage, ob die Grundlage der Glaskörperstruktur ein Fasergerüst ist oder nicht, ist lange diskutiert worden. Durch den Einsatz moderner Untersuchungsmethoden neigt man in neuerer Zeit zu der Annahme, daß auch im Glaskörper ein feinstes Fibrillengerüst vorhanden ist, in das die wasserbindenden Moleküle locker eingelagert sind. Diese Fibrillen, die auch als Gelbkörperfibrillen bezeichnet werden, verdichten sich an den Grenzmembranen der Glaskörperperipherie zu parallelfaserigen Membranen, die reich an Proteinen und Glycosaminoglycanen sind.

Die gallertartige Beschaffenheit des Glaskörpers mit einem Wassergehalt von 98 % kommt durch den hohen Gehalt wasserbindender Substanzen zustande, in der Hauptsache Hyaluronsäure. Die Produktion der Hyaluronsäure wird Zellen zugeschrieben, die sich zusammen mit anderen gliaähnlichen Zellen, Mucoproteiden und Membranen in einer besonderen Glaskörperschicht verdichten, der sogenannten Rindenzone, die jedoch nicht mit den Glaskörpermembranen identisch ist. Von der Rindenzone ausgehend werden auch sogenannte gefältelte Membranen beschrieben, die vom Ciliarkörper ausgehend nach rückwärts divergieren. Der Canalis hyaloideus, bzw. dessen Wand wird ebenfalls durch eine besondere Lage dieser gefältelten Membranen gebildet.

Der Glaskörper gilt als ausgesprochen stoffwechselträge. Dies kommt zum Beispiel dadurch zum Ausdruck, daß in den Glaskörper gelangte Zellen, zum Beispiel nach einer intraokularen Blutung oder einem entzündlichen Geschehen, sehr lange an Ort und Stelle liegenbleiben können. Über die Beteiligung des Glaskörpers am Retinastoffwechsel ist wenig bekannt.

Die Hauptaufgabe des Glaskörpers scheint darin zu bestehen, durch einen konstanten Quellungsdruck an der Aufrechterhaltung eines normalen Augeninnendruckes mitzuwirken, sowie die Lagerhaltung der verschieblichen Retina zu gewährleisten. 8, 43.

4. Hornhautstoffwechsel

Die optischen Eigenschaften der Hornhaut sind eng mit ihrem Stoffwechsel verbunden, denn ein wesentlicher Teil der bereitgestellten Energie wird allein zur Aufrechterhaltung der Transparenz und zur Erhaltung der gleichmäßigen Dicke der Hornhaut benötigt. 7, 11, 14, 31, 36, 40.

Schon frühe Untersuchungen ergaben, daß die Hornhaut Glucose verbraucht und in der anaeroben Glycolyse zu Lactat verstoffwechselt. 42.

Ein weiterer Weg, der zur Energiebereitstellung aus der Glucose beschritten wird, besteht in der Oxydation der Glucose im Zitronensäurezyklus. Auch über den Hexose-monophosphatshunt sollen 35 % oxydiert werden. 5, 16, 24, 25, 28, 30, 35, 41, 42, 45, 54.

Der für die aeroben Stoffwechselwege benötigte Sauerstoff wird vom Epithel zu 80 % direkt aus der Atmosphäre entnommen. Bei geschlossenen Lidern kommt es zu einer Diffusion von Sauerstoff aus den Gefäßen der Bindehaut.

Zur Versorgung der Hornhaut mit energieliefernden Metaboliten kommen drei Wege in Betracht, nämlich Tränenflüssigkeit, das Kapillarschlingennetz des Limbus, sowie das Kammerwasser. 12, 14, 22. Von diesen Möglichkeiten kommt der Tränenflüssigkeit die geringste Bedeutung zu, da einerseits ihr Glucosegehalt nur etwa ein Zehntel des Kammerwassers beträgt, zum anderen die Permeabilität des Hornhautepithels für Wasser und Moleküle von der Größe der Glucose nur sehr gering ist. 45, 49.

Auch der zweite in Frage kommende Weg zur Ernährung der Hornhaut über die Limbuskapillaren scheint von untergeordneter Bedeutung, da diese vom Hornhautzentrum sehr weit entfernt liegen und eine nur sehr geringe Diffusionsgeschwindigkeit in dieser Richtung nachgewiesen werden konnte. 45, 49.

Der Hauptteil des aktiven und passiven Metabolitenaustausches scheint demnach über das Kammerwasser zu erfolgen. Neuere Untersuchungen haben diese Annahme bestätigt. 32, 33, 37, 39, 44, 55.

Im Gegensatz zum Epithel ist das Endothel für Wasser und Ionen gut durchlässig. 28, 30. Neben einem vorwiegend extrazellulären Stoffaustausch, der allerdings von der jeweiligen Molekülgröße abhängig ist, wurden auch aktive Pinozytosevorgänge kolloidaler Partikel im Endothel der Kaninchenhornhaut beschrieben. 22, 42. Nach Implantation einer intracornealen Silikonmembran fand man einen Abfall von Glucose, Glycogen und ATP im Epithel. 55. Diese Versuche, wie auch das Konzentrationsgefälle von Glucose vom Kammerwasser zum Tränenfilm sprechen für die Annahme, daß die Versorgung der Hornhaut mit nutritiven Metaboliten hauptsächlich über das Kammerwasser erfolgt.

Nachdem im Epithel und Endothel der Hornhaut zahlreiche Enzyme der Glycolyse nachgewiesen werden konnten, scheint der Glucose eine zentrale Bedeutung für die Bereitstellung der Energie, die die Hornhaut zur Aufrechterhaltung ihrer Funktion benötigt, zuzukommen. 6, 9, 11, 26, 38, 46, 47.

III Bisherige Erfahrungen mit Complamin^R

Das Medikament Complamin^R wird seit vielen Jahren besonders in der Inneren Medizin angewendet. Es hat die chemische Formel 7-(2-Hydroxy-3-(N-2-hydroxy-äthyl-N-methylamino)propyl)-1,3-dimethylxanthin-pyridin-3-carboxylat. Der Anwendungsbereich wird vom Hersteller selbst wie folgt angegeben:

Periphere Durchblutungsstörungen, Cerebralsklerose, Apoplexie und Venenerkrankungen. Im Schrifttum über Erfahrungen mit Xantinol-Nicotinat wird der Rahmen derjenigen Erkrankungen, die durch das o. g. Nicotinsäurederivat günstig beeinflußt werden sollen, noch wesentlich weiter gesteckt.

Die wesentlichsten pharmakologischen Eigenschaften von Complamin^R werden übereinstimmend wie folgt angegeben:

1. Steigerung des Herzminutenvolumens ohne wesentliche Frequenzerhöhung durch einen positiv-inotropen Effekt.
2. Senkung des peripheren Widerstandes durch Eröffnung der Endstrombahn, insbesondere der Reservekapillaren.
3. Hierdurch bedingt eine Erhöhung der Blutstromgeschwindigkeit und des Druckgradienten in den peripheren Gefäßen, die den physiologischen Reiz zur Kollateralenbildung darstellen.
4. Direkter Einfluß auf einen gestörten Hirnstoffwechsel. Dieser wird durch einen antiödematösen Effekt von Complamin^R erklärt, durch den es zu einer Beseitigung der Strömungsverlangsamung im Umkreis der geschädigten Hirnzonen kommt, woraus eine rasche, kollaterale Blutzufuhr resultiert und eine Thrombosierung verhindert wird.
5. Anregung der ADP-Synthese. ADP als wichtigstes Coenzym der sauerstoffübertragenden Fermente hat zu seiner Synthese Nikotinsäure zum Ausgangspunkt. Ein gut lösliches nikotinsaures Salz (Complamin^R) ist daher in der Lage, den circulus vitiosus Durchblutungsstörung - Sauerstoffmangel - vermehrte Milchsäurebildung - Behinderung der ADP-Synthese zu durchbrechen.
6. Indirekte Hemmung der biochemischen Cholesterinsynthese durch die Anregung der ADP-Synthese, dadurch Senkung des Cholesterinspiegels und Aktivierung der körpereigenen Fibrinolyse.

Somit erfüllt Complamin^R die Grundforderungen, die an ein Präparat gestellt werden, das zur erfolgreichen Behandlung vaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden soll, wobei die cholesterinsenkende Wirkung sowie die Anregung der Fibrinolyse nicht regelmäßig und anhaltend beobachtet wird und nur als Unterstützung der übrigen pharmakologischen Eigenschaften des Präparats angesehen werden kann.

Aus der Vielfältigkeit der pharmakologischen Angriffspunkte von Complamin^R ergibt sich eine Fülle von Anwendungsmöglich-

keiten. So werden alle Formen der vasospastischen Erkrankungen der Endstrombahn wie digitus mortuus, Morbus Raynaud usw. günstig beeinflußt, die zu den Vasoneurosen, meist im Rahmen eines psychovegetativen Syndroms, gehören.

Ferner gehören zum Anwendungsgebiet von Complamin^R alle Erkrankungen, die zum Formenkreis der diabetischen Angiopathie mit seinen vielen Folgeerscheinungen wie ulcus cruris, Gangrän usw. zählen.

Cerebrale Durchblutungsstörungen, periphere Durchblutungsstörungen, mit oder ohne gleichzeitiger Gefäßsklerose werden mit Complamin^R erfolgreich behandelt.

Nicht selten konnten mit Complamin^R gute Ergebnisse bei der Behandlung akuter embolischer oder thrombotischer Erkrankungen erzielt werden.

Die Complamin^R-bedingte Anregung der ADP-Synthese macht eine erfolgreiche Anwendung in der Nachbehandlung von Herzinfarkten und Apoplexen verständlich.

Die Coronarinsuffizienz mit ihrer Bedeutung für weitere cardiale und damit auch nicht selten cerebrale lebensbedrohliche Erkrankungen ist ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet von Complamin^R.

Diese kurze Aufzählung einiger Anwendungsbereiche für das Xantinol-Nicotinat, die nur einen Eindruck vermitteln will von der therapeutischen Breite des Präparats und keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, mag genügen.

In einer Zeit steigender Lebenserwartung und der damit verbundenen Zunahme der Alterserkrankungen und Zivilisationskrankheiten hat sich das Xantinol-Nicotinat als wirksames Mittel zur Therapie gerade dieser Erkrankungen erwiesen. 1, 2, 3, 4, 10, 13, 15, 19, 21, 23, 27, 34, 51, 56, 59.

IV Fragestellung und Plan der Untersuchung

Aufbauend auf den Arbeiten der Arbeitsgruppe um REIM über Metabolitgehalte in verschiedenen Geweben des Versuchstierauges unter verschiedenen Bedingungen, will diese Arbeit die Frage klären helfen, ob das Angebot nutritiver Metabolite in verschiedenen Augengeweben nach Gabe einer systemisch verabfolgten durchblutungsfördernden Medikaments erhöht werden kann.

Hierzu führten wir vier Versuchsreihen mit je sieben Tieren durch.

Zunächst wurden die Glucose- und Fructosegehalte in der Hornhaut, im Kammerwasser und im Glaskörper zu verschiedenen Zeitpunkten nach i. v. Injektion von 0,5 g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht Kaninchen bestimmt, und zwar bei sieben Versuchstieren nach Ablauf von 15', 30', 45', 60', 75', 105' und 135'. Vorher wurde jeweils die Kammerwasserproduktion des rechten Auges durch partielle Zyklo diathermie des Ciliarkörpers herabgesetzt. Das linke Auge wurde nicht behandelt und diente der Kontrolle.

Entsprechend diesem Schema wurden dann in der zweiten Versuchsreihe die Glucose- und Fructosewerte nach Injektion von 0,5 g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht Kaninchen ermittelt.

In der dritten und vierten Versuchsreihe wurden die o. g. Metabolite nach i. v. Gabe von 0,25 ml Complamin^R /kg Körpergewicht Kaninchen zusätzlich zur Glucose- bzw. Laevulose-Injektion bei sonst gleicher Versuchsanordnung gemessen.

Bei allen vier Versuchsreihen wurde zu allen Zeitpunkten nach i. v. Gabe der einzelnen Substanzen der jeweilige Blutzuckerwert bestimmt.

V. Methodischer Teil

1. Verwendete Geräte und Reagenzien

Photometer Beckman DK-2A (Beckman Instruments Inc. Fullerton, California, USA)

Photometer Eppendorf mit Skalenspreizung und Registriereinrichtung (Fa. Netheler & Hinz, Hamburg-Wellingsbüttel)

Photometer Eppendorf 1101 M mit Kompensationsschreiber 6511 (Fa. Netheler & Hinz, Hamburg-Wellingsbüttel)

WKF Gefriertrocknungsanlage, Gesellschaft für Elektrophysikalischen Apparatebau, Brandau/Darmstadt

Waage Mettler Typ H 16 (Fa. Spoerhase AG., Gießen)

Cahn Waage Gram Electrobalance, Modell G;
Fa. Cahn Instrument Company, Paramount, USA

Cuvetten: Normalcuvetten mit Schichtdicke (d) = 1 und (d) = 2

Eppendorf-Pipetten Mikrosystem "Marburg"
(Fa. Netheler & Hinz, Hamburg-Wellingsbüttel)

Glas-in-Glas Homogenisator nach Potter-Elvehjem
(Fa. Kobe, Marburg/Lahn)

Homogenisator der Fa. Heidolph, Rührer Typ RZR III

Kühlzentrifuge "Omikron"
(Fa. M. Christ, Osterode/Harz)

Aqua destillata aus einer Wasseraufbereitungsanlage der
Fa. A. Lang, Zürich, mit einem Leitwiderstand
von mehr als 2 Mega-Ohm

2. Präparationstechnik

Wir führten die Versuche an ca. 2500 - 4000 g schweren Kaninchen beiderlei Geschlechts eines in Marburg/Lahn gezüchteten Wildstammes durch. Die Narkotisierung der Tiere wurde mit Pentobarbital-Na (Nembutal^R) in der Dosierung 0,7 ml/kg Körpergewicht durchgeführt. Als intravenöser Zugang diente uns eine Ohrvene, in die wir eine Butterfly-Venüle legten. Einer möglichen Thrombosierung während der Operation wurde durch Injek-

tion von 0,2 ml Liquemin^R = 500 IE Heparin entgegengewirkt. Dieser i. v. Zugang gestattete eine einwandfreie Narkoseführung und i. v. Applikation der Testsubstanzen. Zur Narkoseüberwachung hat sich auch das Anlegen einer Blutdruckmanschette um den Thorax des Tieres bewährt, mit Hilfe derer fortlaufende Atmungs- und Herzfrequenzkontrollen während der Operation durchgeführt werden konnten.

Die reine Pentobarbital-Na Narkose konnte zwar als befriedigend angesehen werden, ist inzwischen jedoch durch modernere Narkosetechniken wie zum Beispiel die Kombinationsnarkose oder die intraperitoneale Narkose verdrängt worden.

a) Zyklodiathermie

An den narkotisierten Tieren wurde zunächst jeweils am rechten Auge 12 Stunden vor Versuchsbeginn eine partielle Zyklodiathermie des Ciliarkörpers vorgenommen. Hierzu gingen wir wie folgt vor:

Nach Einsetzen eines Lidsperrers wurden der obere und untere gerade Augenmuskel mit Seidenfäden der Stärke 00 angeschlossen. Nun wurde die Conjunctiva bulbi zwischen diesen Muskeln limbusparallel ca. 1 - 2 mm vom Limbus entfernt mit der Scheere eröffnet und dieser Schnitt an den Enden zum Türflügelschnitt erweitert.

Nach sorgfältiger Freipräparation der Sklera wurde dann mit der Kugelelektrode des Erbotom III der Fa. C. Erbe, Tübingen, in einem Abstand vom Limbus von 2 mm eine Kette von Koagulationsmarken von ca. 2 mm Durchmesser gesetzt. Die verwendete Stromstärke betrug 45 mA.

Der Verschluß der Conjunctiva erfolgte durch zwei Einzelknopfnähte an den Ecken des Türflügelschnitts mit Seide der Stärke 6 - 0.

b) Glucose- und Fructoseinjektion

12 Stunden nach partieller Zyklodiathermie des jeweils rechten Auges wurde den narkotisierten Tieren entsprechend oben angegebenem Plan 0,5 ml 40%iger Glucose bzw. Laevulose/kg Körpergewicht in die Ohrvene injiziert.

Bei der dritten und vierten Versuchsreihe wurde zusätzlich 0,25 mg Complamin^R /kg Körpergewicht i. v. gegeben.

c) Gewinnung der untersuchten Gewebe

Nach Ablauf der vorgegebenen Zeit nach Injektion der Testsubstanzen wurde mit der Gewinnung der zu untersuchenden Gewebe in einer bestimmten, immer wiederkehrenden Reihenfolge begonnen. Zunächst wurde, - jedoch erst ab zweiter Versuchsreihe -, das Hornhautepithel mit dem Hockeymesser vom Limbus her zum Hornhautzentrum hin vorsichtig abradiert. Am Limbus beließen wir einen zirkulären, ca. 1 mm breiten Epithelsaum, um einer eventuellen Verunreinigung der Gewebprobe durch Bindehautmaterial vorzubeugen. Das gewonnene Epithel wurde sodann in flüssigem Stickstoff gefroren und anschließend bis zur Aufarbeitung in verschraubbaren Plastikbehältern bei -24°C im Gefrierschrank aufbewahrt.

Zur Gewinnung des Kammerwassers gingen wir mit einer 20iger Kanüle limbusnah in die Vorderkammer ein. Nach Extraktion des Kammerwassers wurde die Vorderkammer durch die liegengebliebene Kanüle vorsichtig mit Luft aufgefüllt, um für die anschließende Präparation der Hornhaut wieder eine glatte Vorwölbung herzustellen. Bis zur anschließenden Aufbereitung wurde das Kammerwasser in den zur Extraktion verwendeten 2 ml Einmalspritzen gekühlt belassen.

Zur Extraktion des Glaskörpers wurde der Bulbus mit einer Punktionskanüle vom Durchmesser 1 mm transskleral punktiert und der Glaskörper mit einer 5 ml Einmalspritze extrahiert. Auch dieses Gewebe wurde bis zur sofort anschließenden Aufbereitung in der Spritze gekühlt belassen.

Als letztes präparierten wir die Hornhaut. Hierzu fand ein eigens zu diesem Zweck konstruierter Metallstempel Verwendung, der eine der Hornhautkrümmung entsprechende Konvexität besaß, und in tief gefrorenem Zustand auf die Hornhaut gedrückt wurde. Der so angefrorene Bulbus wurde schnell enukleiert und in toto in flüssigem Stickstoff tiefgefroren. Mit einem Hohlmeißel von 7 mm lichter Weite wurde sodann die Hornhaut aus dem gefrorenen Bulbus ausgestanzt und bis zur weiteren Verarbeitung wie das Epithel aufbewahrt.

3. Aufbereitung der Gewebe

a) Hornhautepithel

Das tiefgefrorene Hornhautepithel wurde in einem mit 1 ml 0,5n HClO_4 gefüllten Glas-in-Glas Homogenisator nach Potter-Elvehjem gewogen und bei 1000 U/min. unter ständiger Kühlung in Eiswasser homogenisiert. Dann zentrifugierten wir das Homogenisat 10 min. lang bei 4000 U/min. und neutralisierten mit 10n KOH auf pH 6,5. Das KClO_4 wurde 5 min. lang bei 4000 U/min. abzentrifugiert und der dekantierte Überstand in einem verschraubbaren Plastikbehälter zusammen mit den Reagenzien im Eiswasserbad bis zur anschließenden quantitativen Metabolitanalyse aufbewahrt.

b) Kammerwasser

Die Aufbereitung des Kammerwassers erfolgte in analoger Weise. Es wurde in einem mit 1 ml 0,5n HClO_4 gefüllten Plastikbehälter gewogen und zentrifugiert. Der Extrakt wurde wieder mit 10n KOH neutralisiert und das ausgefällte KClO_4 abzentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und zusammen mit den anderen Testsubstanzen und Reagenzien im Eiswasserbad aufbewahrt.

c) Glaskörper

Das gewonnene Glaskörpergewebe wurde in der gleichen Art und Weise wie das Kammerwasser aufbereitet.

d) Hornhaut

Die bei -24°C tiefgefrorenen Hornhautscheiben wurden vor der Gefriertrocknung mit der Cahn-Waage gewogen und somit die Feuchtgewichte der Proben ermittelt. Anschließend wurden sie in Spezialglasflaschen gefüllt und 24 Stunden lang mit der Lyophilisierungsanlage gefriergetrocknet.

Nach der Lyophilisierung bestimmten wir wiederum mit der Cahn-Waage das Trockengewicht der Proben und konnten aus der Differenz der Gewichte den Wassergehalt (Q)

$$Q = \frac{\text{Feuchtgewicht}}{\text{Trockengewicht}}$$

ermitteln.

Die Hydratation ergab sich aus

$$Q - 1 = \frac{\text{Feuchtgewicht} - \text{Trockengewicht}}{\text{Trockengewicht}} = \frac{\text{Gewebswasser}}{\text{Trockengewicht}}$$

4. Testanordnung

Zur quantitativen Metabolitanalyse bedienten wir uns der von HOHORST, KREUTZ und BÜCHER 17 angegebenen Methode des kombinierten enzymatisch-optischen Glucose - Fructose Tests mit der HK---G-6-P---DH---PGI Methode. Hierbei wird die Extinktion vor Start, während und nach Ablauf der enzymatischen Reaktion fortlaufend gemessen und mittels Schreiber registriert. Die Extinktionsdifferenzen, gemessen an der Zunahme von NADPH, sind ein direktes Maß für die im Extrakt enthaltene Menge der zu bestimmenden Glucose bzw. Fructose. 5, 20.

Gemessen wurde mit dem Photometer Eppendorf sowie dem Photometer Beckman DK-2A. Die einzelnen Extrakte und die zum

Test benötigten Reagenzien der Fa. Boehringer, Mannheim, wurden mit Mikropipetten der Fa. Netheler & Hinz, Hamburg-Wellingsbüttel, in Normalcuvetten der Schichtdicke $d=1$ bzw. Halbmicrocuvetten der Schichtdicke $d=2$ gebracht.

Im einzelnen wurde der Test nach folgendem Schema durchgeführt:

a) Reagenzien

Puffer / MgSO_4	2,50	ml
0,3 M Triäthanolamin-Puffer, pH = 7,5		
3mM MgSO_4		
5,6 g Triäthanolamin-hydrochlorid und		
0,74 g $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in 50 ml aqua dest.		
gelöst, mit ca. 6,0 ml NaOH pH = 7,5		
eingestellt und mit aqua dest. ad 100 ml		
aufgefüllt.		
ATP / NADP	0,20	ml
16 mM ATP; 12 mM NADP		
50 mg $\text{ATP-Na}_2\text{H}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ und 50 mg NADP-Na_2		
mit 5,0 ml Puffer / MgSO_4 gelöst		
Extrakt	0,05-0,40	ml
HK c = 10 in aqua dest.verdünnt 1:10	0,02	ml
G-6-P--DH c=5 in aqua dest.verdünnt 1: 5	0,02	ml
PGI c = 10 in aqua dest.verdünnt 1:10	0,02	ml

b) Testansatz

0,05 - 0,40 ml Extrakt
2,50 ml Puffer
0,20 ml ATP / NADP - Puffer
in die Cuvette geben und mit Kunststoffstäbchen mischen,
dazu 0,02 ml HK
mischen und Stillstand der Extinktion abwarten.
Start mit 0,02 ml G-6-P--DH

mischen und Stillstand der Extinktion abwarten.

Nachstart mit G-6-P--DH und Stillstand der Extinktion abwarten.

Start mit 0,02 ml PGI

mischen und Stillstand der Extinktion abwarten.

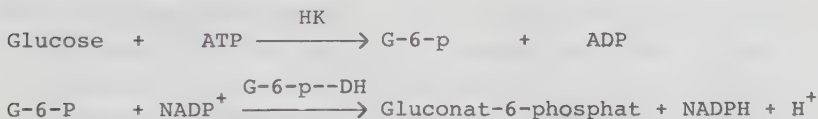
Nachstart mit PGI und Stillstand der Extinktion abwarten.

Der jeweilige Nachstart mit G-6-P--DH bzw. PGI, durch den der horizontale Kurvenverlauf als Ausdruck der Beendigung der enzymatischen Reaktion im Normalfall nicht mehr beeinträchtigt werden sollte, diente zum Nachweis dafür, daß die Tests vollständig und fehlerfrei abgelaufen waren und nur die zu bestimmenden Metabolite den Reaktionsablauf limitiert hatten.

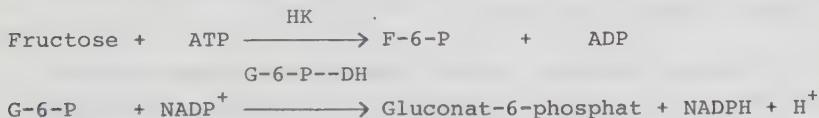
c) Biochemische Reaktionen

Der optisch-enzymatische Test, mit dem sich kombiniert D (-) Glucose und D (-) Fructose messen läßt, beruht auf folgenden Reaktionen:

1. Bestimmung von D (-) Glucose



2. Bestimmung von D (-) Fructose



Da die Reaktionen stöchiometrisch verlaufen, ist die Zunahme von NADPH, gemessen an der Extinktionsdifferenz bei 340 nm der im Extrakt vorhandenen Glucose bzw. Fructose direkt proportional.

5. Berechnung der Ergebnisse

Die Berechnung der Metabolitkonzentrationen in Mol/g frisch erfolgte nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Mol}}{\text{g frisch}} = \frac{E \cdot \text{Testvolumen} \cdot \text{Extraktvolumen}}{d \cdot \text{Spreizung} \cdot \text{Einsatzvol.} \cdot \text{Gewebsgewicht}}$$

Hierbei bedeuten die Abkürzungen:

E = Extinktionsdifferenz

ε = Extinktionskoeffizient für 334 nm = $6,09 \cdot 10^6$

für 340 nm = $6,28 \cdot 10^6$

d = Schichtdicke der Cuvetten

Ein Vergleich der Ergebnisse der Einzelwertbestimmungen mit vorhandenen Ergebnissen der Literatur erfolgt an späterer Stelle.

VI. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Glucose- bzw. Fructose-Konzentrationen in den untersuchten Geweben am behandelten und unbehandelten Auge mit oder ohne Complamin^R-Zusatz zum Zeitpunkt der verschiedenen Messungen werden im folgenden graphisch dargestellt. Auf der Ordinate wird die Konzentration in $\mu \text{ Mol/gH}_2\text{O}$, auf der Abszisse die Entnahmezeit der untersuchten Gewebe abgetragen.

Zur besseren Übersicht werden jeweils drei Gewebespiegel zusammengefaßt und die Ergebnisse im Zusammenhang beschrieben.

Die Ergebnisse der Blutzuckerbestimmungen aller vier Versuchsreihen werden am Schluß zusammen graphisch dargestellt und beschrieben.

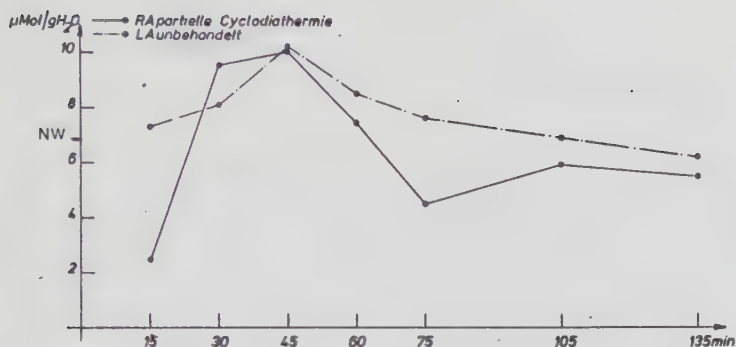


Abb. 1:

Glucose-Spiegel im Kammerwasser des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5 g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

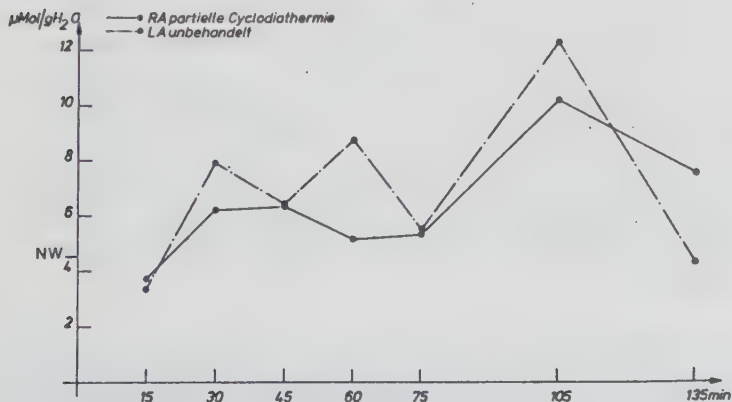


Abb. 2:

Glucose-Spiegel in der Cornea des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten und des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5 g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

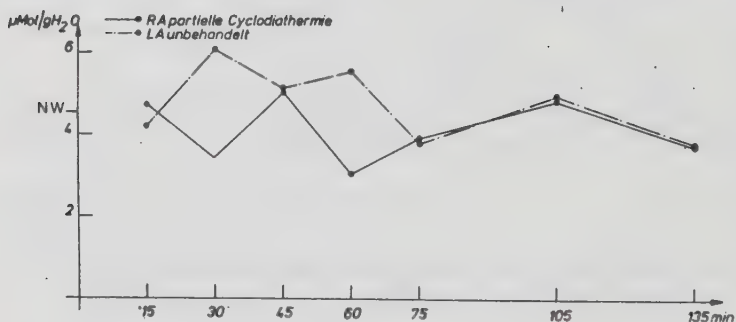


Abb. 3:

Glucose-Spiegel im Glaskörper des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten und des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5 g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

Nach i. v. Injektion von Glucose kommt es zu einem raschen Anstieg des Glucosespiegels im Kammerwasser beider Augen, sowohl des mit partieller Cyclodiathermie behandelten, als auch des unbehandelten Kontrollauges. Der Höhepunkt des Anstiegs wird im Kammerwasser nach 45' erreicht, nach 105' sind in beiden Augen wieder Normalwerte, d. h. $6,5 \mu\text{mol/gH}_2\text{O}$ erreicht. Bei sonst ähnlichen Kurvenverläufen liegen die Glucosewerte des behandelten Auges geringfügig unter denen des unbehandelten.

Der Glucose-Spiegel in der Cornea erreicht erst nach 105' einen Maximalwert von $10,2 \mu\text{mol/gH}_2\text{O}$ im behandelten, bzw. $12,4 \mu\text{mol/gH}_2\text{O}$ im unbehandelten Auge. Die zu Beginn der Kurve noch für beide Augen ermittelten Werte von $3,7 \mu\text{mol/gH}_2\text{O}$ bzw. $3,3 \mu\text{mol/gH}_2\text{O}$, die geringfügig unter dem Normalwert von $4,5 \mu\text{mol/gH}_2\text{O}$ liegen, werden nach 135' nur im unbehandelten Auge wieder erreicht, während die Glucosekonzentra-

tion in der Cornea des behandelten Auges nach dieser Zeit noch eine Höhe von $7,6 \mu\text{mol/gH}_2\text{O}$ aufweist. Auch in diesen Kurven liegen die Glucosewerte des behandelten Auges im Mittel etwas unter denen des unbehandelten Auges.

Bei dem Vergleich zwischen Kammerwasser und Hornhaut fällt eine zeitliche Verschiebung der Maximalkonzentrationen post injektionem auf. Während im Kammerwasser die maximale Glucosekonzentration nach 45' erreicht ist, findet man diese in der Hornhaut nach 105', d. h. es besteht eine zeitliche Verschiebung von etwa 1 Stunde.

Die Glucose-Konzentration im Glaskörper schwankt in beiden Augen während der gesamten Meßzeit um den Mittelwert, der in der Literatur mit $3,4 \mu\text{mol/gH}_2\text{O}$ bis $4,5 \mu\text{mol/gH}_2\text{O}$ 48, 58 angegeben wird. Es kommt zu keiner Erhöhung durch die Glucose-Injektion.

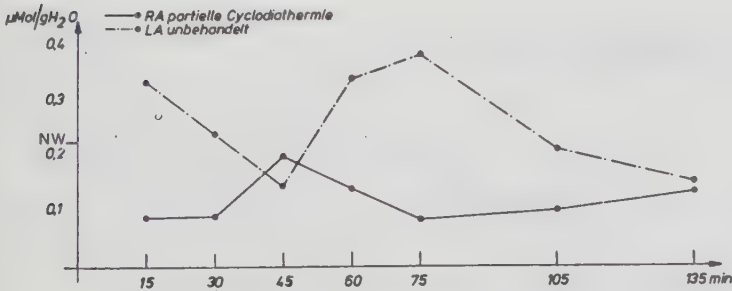


Abb. 4:

Fructose-Spiegel im Kammerwasser des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5 g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

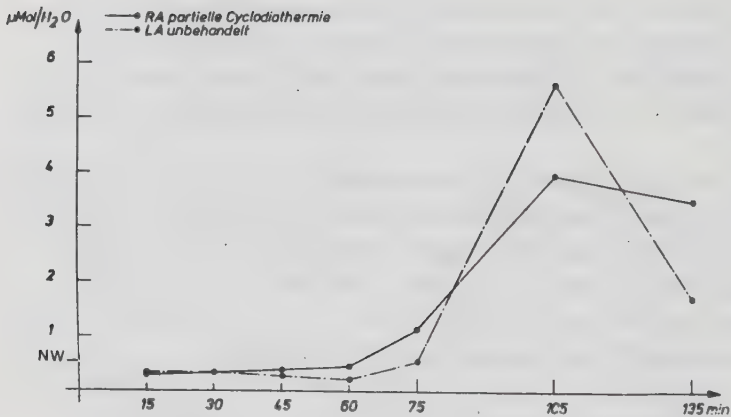


Abb. 5:

Fructose-Spiegel in der Cornea des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5 g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

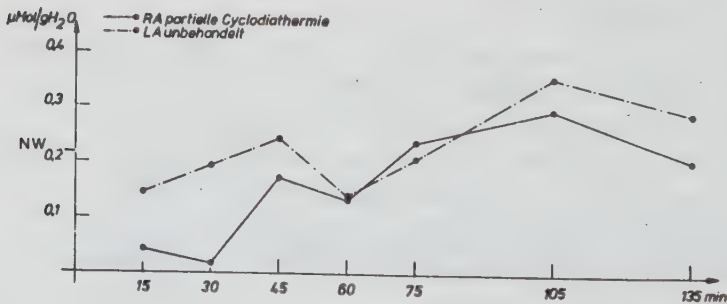


Abb. 6:

Fructose-Spiegel im Glaskörper des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5 g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

Die ermittelten Fructose-Spiegel im Kammerwasser des un-
behandelten Auges nach Injektion von 0,5 g 40%iger Gluco-
se schwanken um den Normalwert, der mit $0,226 \mu\text{mol/gH}_2\text{O}$
60 angegeben wird. Die Werte des behandelten Auges liegen
deutlich niedriger und haben ein Maximum bei 45'.

In der Cornea beobachten wir wieder ein deutliches Kon-
zentrationmaximum nach 105'.

Die Fructosewerte im Glaskörper schwanken, wenn auch mit
leicht steigender Tendenz und einem Maximum bei 105' um
den Normalwert, der mit $0,216 \mu\text{mol/gH}_2\text{O}$ 60 angegeben wird,
wobei die Werte des unbehandelten Auges wieder im Mittel
über denen des behandelten liegen.

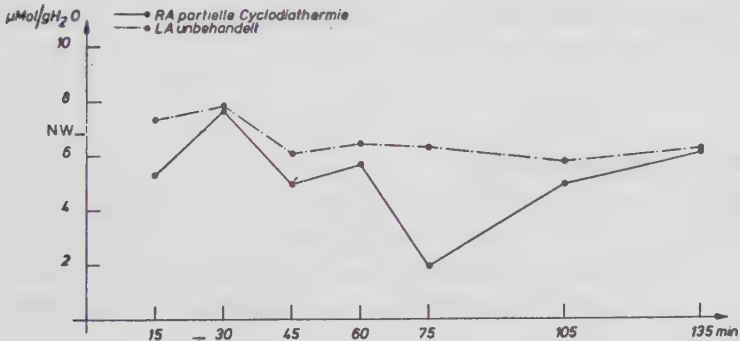


Abb. 7:

Glucose-Spiegel im Kammerwasser des rechten, mit partiel-
ler Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbe-
handelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5 g 40%iger
Laevulose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

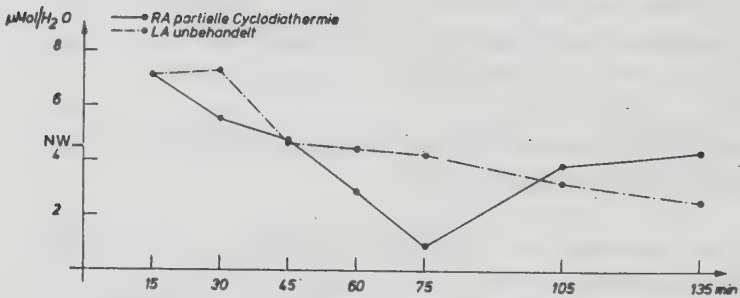


Abb. 8:

Glucose-Spiegel in der Cornea des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5 g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

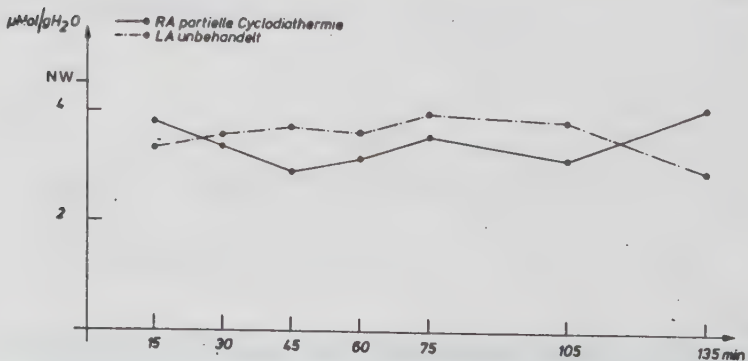


Abb. 9:

Glucose-Spiegel im Glaskörper des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5 g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

Die Glucosewerte zeigen in allen untersuchten Geweben nach Injektion von Laevulose kaum eine Beeinflussung. Sie schwanken in allen drei Kurven um den Normalwert, wobei lediglich auffällt, daß die Glucose-Konzentration der behandelten Augen in allen untersuchten Geweben im Mittel unter derjenigen der unbehandelten Augen liegt.

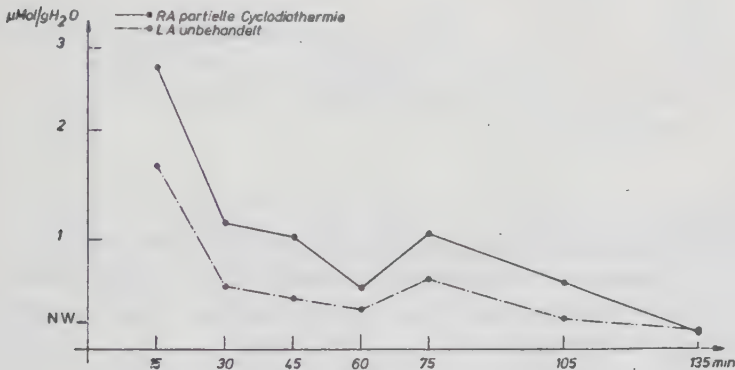


Abb.10:

Fructose-Spiegel im Kammerwasser des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5 g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

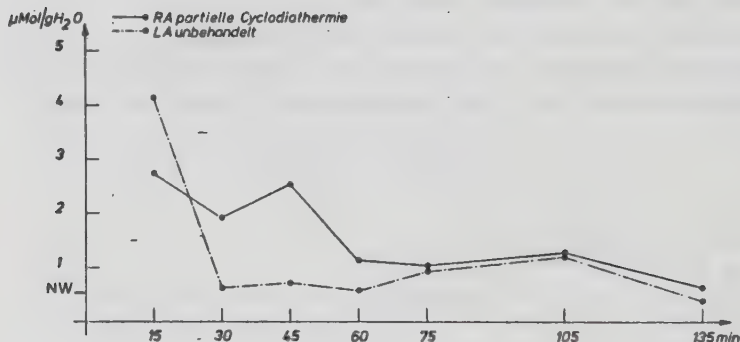


Abb. 11:

Fructose-Spiegel in der Cornea des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

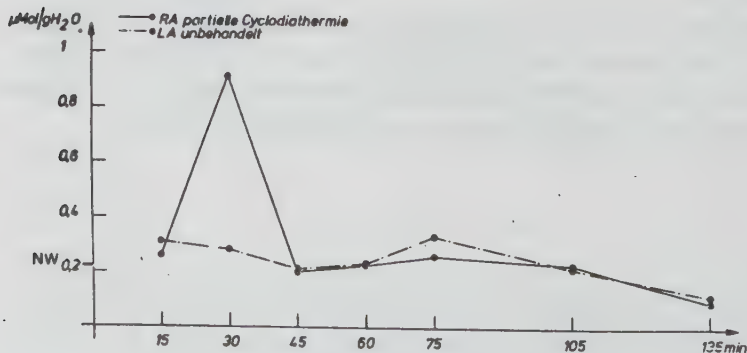


Abb. 12.:

Fructose-Spiegel im Glaskörper des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

Wir sehen im Kammerwasser und in der Cornea beider Augen einen schnellen Anstieg der Laevulose-Konzentration, die nach 135' wieder auf Normalwerte 58 gesunken ist. Der Glaskörper zeigt keine Beeinflussung. Die Werte schwanken hier um den Normalwert.

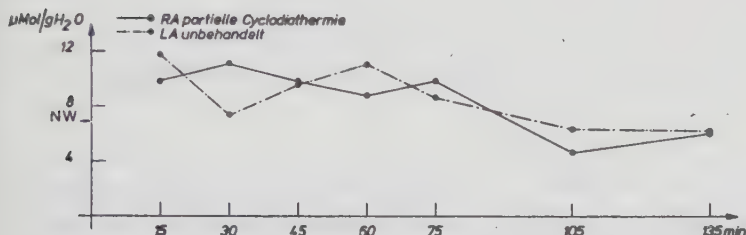


Abb. 13:

Glucose-Spiegel im Kammerwasser des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

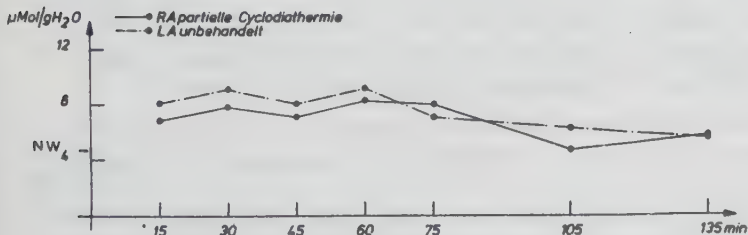


Abb. 14:

Glucose-Spiegel in der Cornea des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

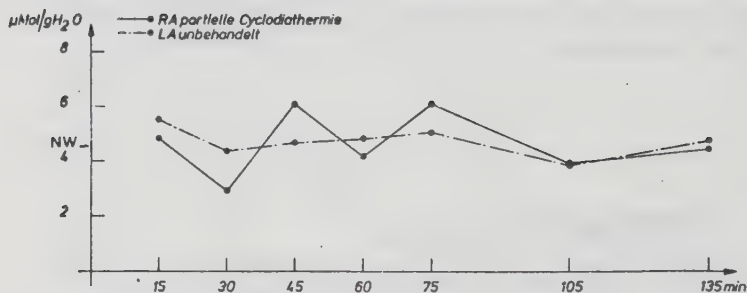


Abb. 15:

Glucose-Spiegel im Glaskörper des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

Wir finden im Kammerwasser und in der Cornea beider Augen nach Injektion von Glucose und Zusatz von Complamin^R ähnlich hohe Glucose-Werte wie in der Versuchsserie "Glucoseinjektion ohne Complamin^R". Von einer ins Auge fallenden additiven Wirkung des Complamin^R bei der Erhöhung des Glucose-Spiegels nach Glucoseinjektion kann nicht gesprochen werden. Nach Ablauf von 135' stellen sich auch hier die Werte auf Normalhöhe ein. Der Glaskörper zeigt wie in der Serie "Glucoseinjektion ohne Complamin^R" keine Beeinflussung. Die Werte gruppieren sich in beiden Augen vom Anfang bis zum Ende der Versuchszeit um Normalwerte.

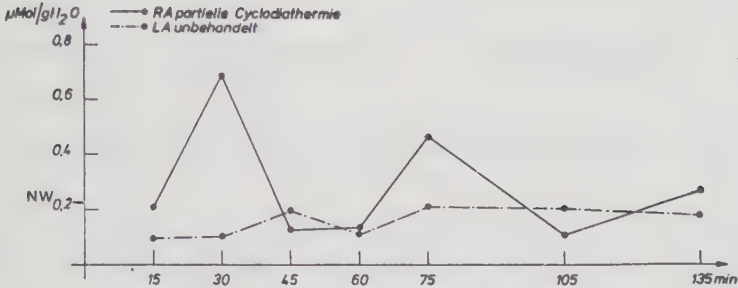


Abb. 16

Fructose-Spiegel im Kammerwasser des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

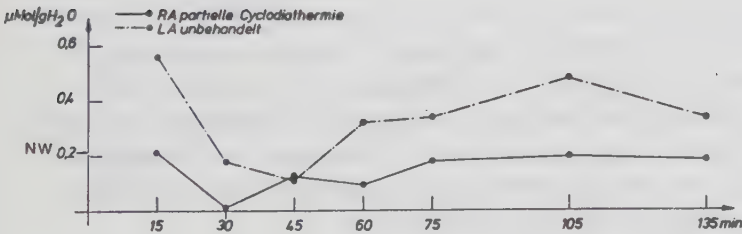


Abb. 17:

Fructose-Spiegel in der Cornea des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

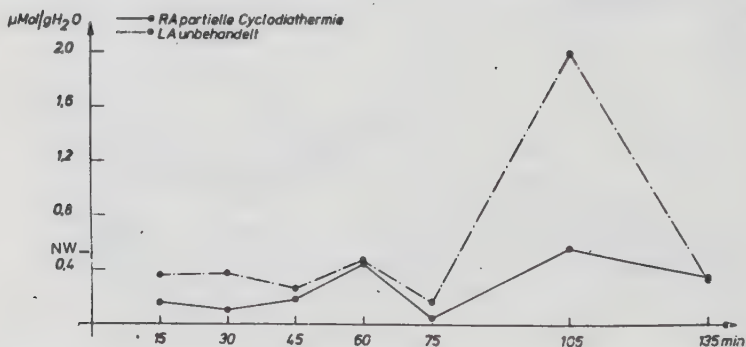


Abb. 18:

Fructose-Spiegel im Glaskörper des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

Die Fructose-Spiegel in den untersuchten Geweben nach Injektion von Glucose und Complamin^R zeigen wenig Beeinflussung. Allenfalls im Glaskörper des unbehandelten Auges erkennt man einen Fructoseanstieg nach 60', der bis 135' anhält. Alle übrigen Werte schwanken um Normalhöhe. Der 105' Wert in der Cornea des unbehandelten Auges beruht sicherlich auf einem Meßfehler

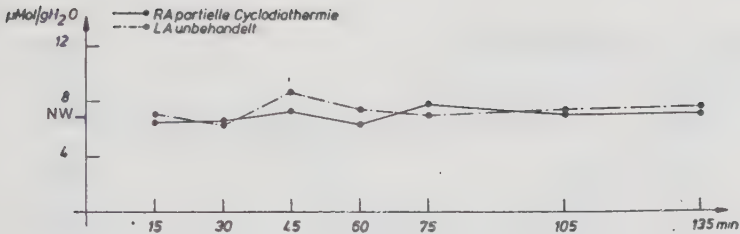


Abb. 19:

Glucosespiegel im Kammerwasser des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

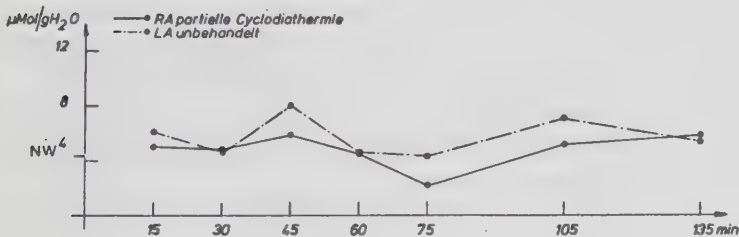


Abb. 20:

Glucose-Spiegel in der Cornea des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

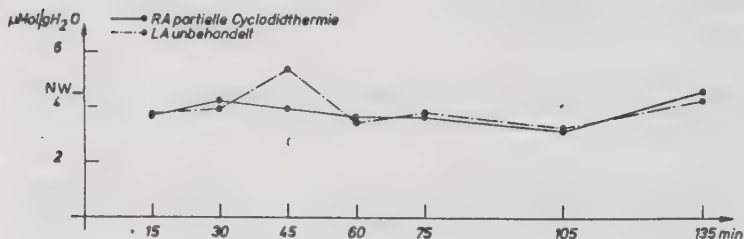


Abb. 21:

Glucose-Spiegel im Glaskörper des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

Ähnlich wie in der zweiten Versuchsserie finden wir nach Injektion von Laevulose in allen untersuchten Geweben während der gesamten Meßzeit Werte, die um den Normalwert pendeln. Dies gilt sowohl für das behandelte, als auch für das unbehandelte Auge. Der Zusatz von Complamin^R hat keinerlei Einfluß auf das Verhalten der Glucose-Spiegel bei Injektion von Laevulose.

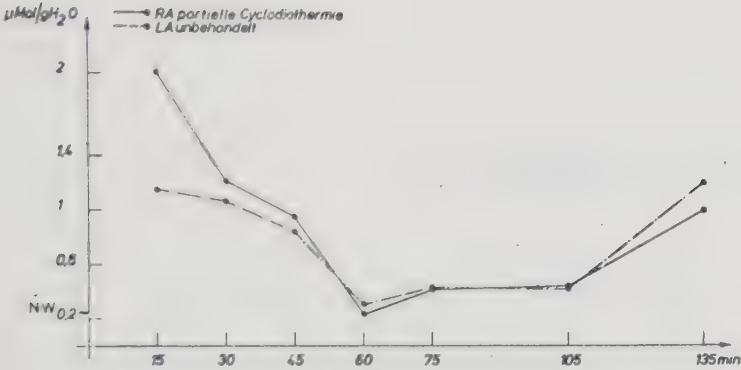


Abb. 22:

Fructose-Spiegel im Kammerwasser des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

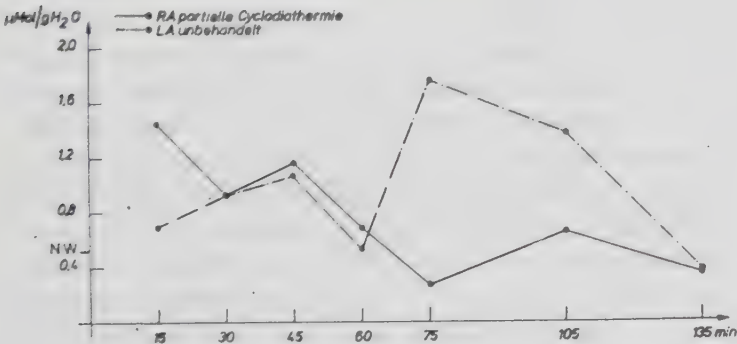


Abb. 23:

Fructose-Spiegel in der Cornea des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

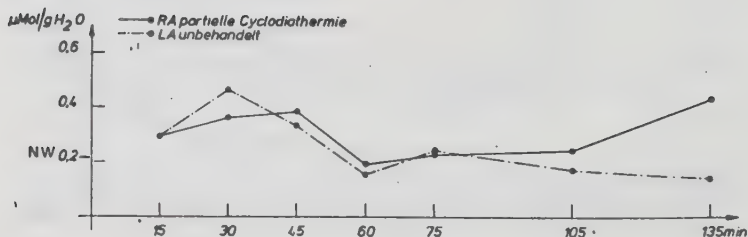


Abb. 24:

Fructose-Spiegel im Glaskörper des rechten, mit partieller Cyclodiathermie behandelten, sowie des linken, unbehandelten Kaninchenauges nach Injektion von 0,5g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

Im Kammerwasser beider Augen zeigt sich nach Laevulose-Injektion ein Anstieg des Laevulose-Spiegels innerhalb der ersten 45'. Danach sinken die Fructose-Konzentrationen beider Augen auf Normalhöhe ab. Auch in der Hornhaut beider Augen zeigt sich besonders in der ersten Stunde ein Anstieg der Fructose-Konzentration, der sich auch danach noch bis 105' in beiden Augen leicht erhöht zeigt. Im Glaskörper läßt sich sowohl im behandelten, als auch im unbehandelten Auge kein eindeutiger Effekt erkennen. Der Zusatz von Complamin^R zeigt keine additive Wirkung.

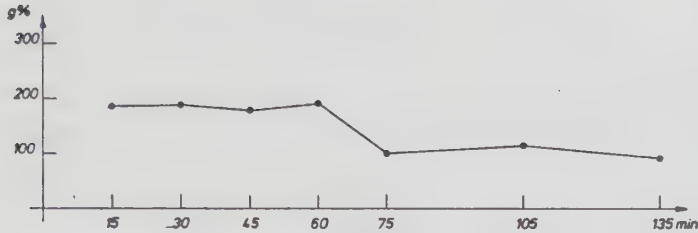


Abb. 25:

Blutzuckerwerte bei 7 verschiedenen Kaninchen nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

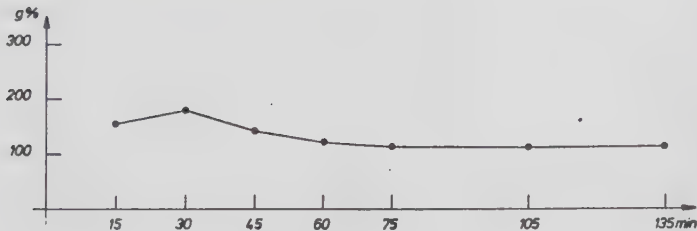


Abb. 26:

Blutzuckerwerte bei 7 verschiedenen Kaninchen nach Injektion von 0,5 g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten

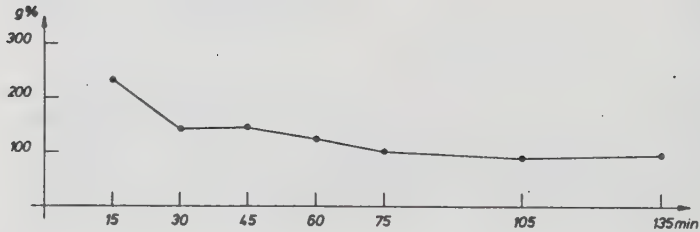


Abb. 27:

Blutzuckerwerte bei 7 verschiedenen Kaninchen nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

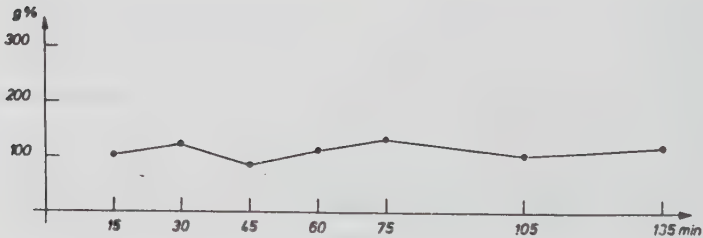


Abb. 28:

Blutzuckerwerte bei 7 verschiedenen Kaninchen nach Injektion von 0,5 g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht und Complamin^R zu definierten Zeiten

Der Blutzuckerspiegel nach Glucoseinjektion ist ca. 1 Stunde lang auf Werte um 200 mg% erhöht und fällt danach auf Normalwerte ab. Auch nach Injektion von Fructose ist der Blutzuckerspiegel in der 1. Stunde leicht erhöht. Die Applikation von Complamin^R zu den jeweiligen Injektionen zeigt keinen additiven Effekt. Lediglich der 15' Wert nach Injektion von Glucose und Complamin^R liegt etwas höher als der vergleichbare Wert ohne Complaminzusatz.

VII. Diskussion

Wie schon REIM, LICHTÉ und TURSS 39 1967 berichten, besteht ein deutliches Konzentrationsgefälle für Glucose vom Kammerwasser über Hornhautstroma, Hornhautepithel zur Tränenflüssigkeit hin. Die gleichen Beobachtungen machten REIM und Mitarbeiter beim Rind und Kaninchen. 37, 39, 41.

Diese Ergebnisse wurden durch die Barrière - Versuche der Bostoner Gruppe TURSS, FRIEND, REIM und DOHLMAN bestätigt. Nach Implantation einer intralamellären Silikonmembran, die sowohl für Wasser als auch für niedermolekulare Substanzen undurchlässig ist, kam es zu einem starken Abfall der Glucose-Konzentration in der Stromalamelle vor der intralamellären Membran, sowie einer Erhöhung der Glucose-Konzentration im Kammerwasser und in der Stromalamelle hinter der Membran. Die Annahme, daß die Glucose entlang ihrem Konzentrationsgefälle aus dem Kammerwasser über das Hornhautendothel ins Hornhautstroma diffundiert und somit die Hornhaut mit nutritiven Metaboliten versorgt, konnte durch die Versuche von REIM und SCHÜTTE 41, 45 bestätigt werden.

Nach Auffüllung der Vorderkammer mit Luft und Silikonöl kam es ebenfalls zu einem Abfall der Glucose-Konzentration

im Stroma. 44 Gleichzeitig wurde als Ausdruck einer beginnenden Glycogenutilisation infolge Glucosemangels eine reduzierte Glycogen-Konzentration im Hornhautepithel gemessen, ein Ergebnis, das sich gleichermaßen mit dem der Barrière - Versuche deckt. 44, 55

Interessanterweise kam es auch bei teilweiser und vollständiger Zerstörung des Ciliarkörpergewebes mittels partieller oder totaler Cyclodiathermie zu einem Abfall der Glucose-Konzentration im Kammerwasser und konsekutiv im Hornhautstroma. 44, 45

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe um PFISTER 32, 33 mit ihren Verätzungsversuchen. Nach Schädigung des Ciliarkörpers wurde nach 24 h eine gegenüber der Norm um 40% geminderte Glucose-Konzentration im Hornhautstroma gemessen, die nach 14 Tagen noch weiter auf 26% der Norm abgesunken war. Mildere Verätzungen, bei denen es zu einer geringeren Beeinträchtigung der Kammerwasserproduktionsstätte gekommen war, bewirkten dagegen nur eine geringe Änderung der Kammerwasser- und Stroma-Glucose-Konzentration.

Alle diese Untersuchungen haben zu der heute gültigen Meinung geführt, daß zur Versorgung der Hornhaut mit nutritiven Metaboliten von den drei in Frage kommenden Wegen Tränenflüssigkeit, Randschlingennetz und Kammerwasser letzterem die größte Bedeutung zukommt. Nur unter gewissen pathologischen Bedingungen wird auch dem Randschlingennetz in der Versorgung der Hornhautperipherie eine Bedeutung zuerkannt.

Nachdem der Weg der Hornhauternährung und der Mechanismus der von einer intakten Nutrition abhängigen Transparenz der Hornhaut in vielen Einzelheiten geklärt scheinen, ist nun die Frage von besonderem Interesse, wie bei eingetretener Schädigung die Versorgung der Hornhaut und damit

die Erhaltung der Funktion günstig beeinflußt werden kann.

Hierzu haben TURSS, BODEN und FEHRING 1974 Untersuchungen über die Hornhauternährung bei Laugenverätzungen und den Einfluß von subconjunctival appliziertem Tolazolin (Priscol^R) durchgeführt. Sie konnten nach Priscol-Gabe, verglichen mit dem gleichfalls verätzten, aber unbehandelten Kontrollauge eine um 65% erhöhte Glucose-Konzentration im Kammerwasser und in der Cornea feststellen. Die übrigen Ergebnisse sind eine Bestätigung der Ergebnisse der Verätzungsversuche der Arbeitsgruppe um PFISTER.

Da dem in der ophthalmologischen Praxis viel verwendeten Xantinol-Nicotinat (Complamin^R) eine ähnliche pharmakologische Wirkung zugeschrieben wird wie dem Priscol^R, sind wir der Frage nachgegangen, in wie weit dieses Medikament wohl unter physiologischen (unbehandelte Kontrollaugen) als auch unter experimentellen Bedingungen (teilweise Zerstörung des Ciliarkörpers durch Cyclodiathermie), bei systemischer Verabfolgung einen Einfluß auf den Gehalt nutritiver Metabolite am vorderen Augensegment hat.

In den beiden folgenden Abbildungen sind die Glucose-Spiegel im Kammerwasser des behandelten und unbehandelten Auges mit und ohne Complaminzusatz gegenübergestellt.

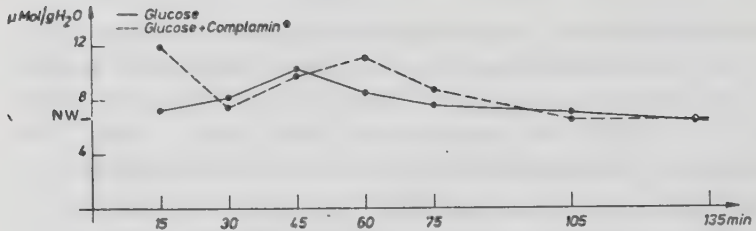


Abb. 29:

Glucose-Spiegel im Kammerwasser des unbehandelten Auges nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose bzw. 0,5g 40%iger Glucose und Complamin^R zu definierten Zeiten

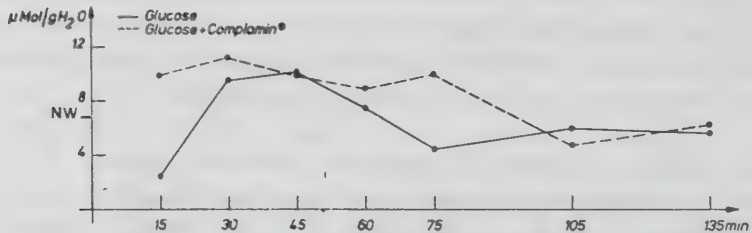


Abb. 30:

Glucose-Spiegel im Kammerwasser des mit PCD behandelten Auges nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose bzw. 0,5g 40%iger Glucose und Complamin^R zu definierten Zeiten

In dem mit PCD behandelten Auge ist ein leichter Complamineffekt erkennbar, dieser ist jedoch von geringerer Aussagekraft, da im unbehandelten Auge kein auffälliger Unterschied der Kurven nach Behandlung mit und ohne Complamin besteht.

In den beiden Abbildungen ist ein Maximum der Glucose-Spiegel im Kammerwasser nach reiner Glucose-Injektion nach 45' erkennbar. Zum Zeitpunkt der letzten Messung nach 135' sind die Glucose-Spiegel in den vergleichbaren vier Augen wieder auf Normalwerte abgesunken, wobei sie im unbehandelten Auge geringfügig höher als im behandelten und nach Complaminzusatz geringfügig höher als ohne gefunden werden.

Verglichen mit den Arbeiten von SCHÜTTE, SCHULZ und REIM, die die Glucose-Spiegel in den Geweben des vorderen Augensegments nach Dauerinfusion von 10%iger Glucose gemessen haben und hierbei eine Überflutung der Gewebe mit Glucose von der achtfachen Höhe des Normalwertes fanden, scheint die von uns ermittelte maximale Erhöhung der Glucosekonzentration nach einmaliger i. v. Gabe von 0,5g 40%iger Glucose nach 45' auf annähernd das Doppelte des Normalwertes in der richtigen Relation zu liegen.

In den beiden folgenden Abbildungen werden die Glucose-Spiegel in der Cornea des behandelten und unbehandelten Auges mit und ohne Complaminzusatz gegenübergestellt.

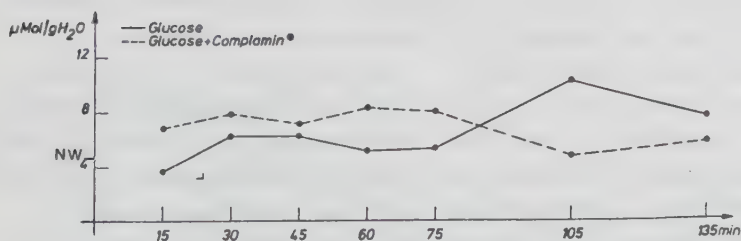


Abb. 31:

Glucose-Spiegel in der Cornea des unbehandelten Auges nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose bzw. 0,5g 40%iger Glucose und Complamin^R zu definierten Zeiten

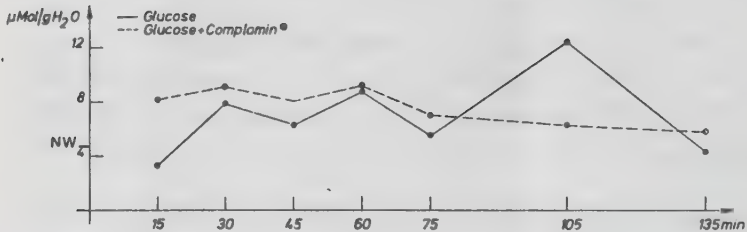


Abb. 32:

Glucose-Spiegel in der Cornea des mit PCD behandelten Auges nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose bzw. 0,5g 40%iger Glucose und Complamin ^R zu definierten Zeiten

In der Cornea sowohl des mit PCD behandelten als des unbehandelten Auges ist innerhalb der ersten 75' postinjektionem ein wenn auch nur geringer Complamineffekt erkennbar. Die Werte liegen durchweg innerhalb dieser Zeit etwas höher als im Vergleichsauge der Versuchsreihe ohne Complaminzusatz.

Vergleicht man die Glucosespiegel im Kammerwasser und in der Cornea der Augen der 1. Versuchsreihe "Glucose-Injektion ohne Complaminzusatz", und zwar sowohl der unbehandelten Kontrollaugen als auch der mit PCD behandelten Augen, so wird eine zeitliche Verschiebung der Konzentrationsmaxima um ca. 45' deutlich. Diese zu beobachtende zeitliche Verschiebung stimmt gut mit den von MAURICE gefundenen Werten überein, nach denen sich die corneale Konzentration einer ins Kammerwasser gebrachten niedermolekularen Substanz exponentiell aufbaut mit einer Halbwertszeit von 14' und einer Equilibrierung mit der Kammerwasserkonzentration auf niedrigerem Niveau nach ca. 2 h. 29 Wird jedoch wie in den Arbeiten von SCHÜTTE, SCHULZ und REIM 48, 49

in Form einer Dauerinfusion von Glucose über zwei Stunden lang eine solche niedermolekulare Substanz ins Kammerwasser gebracht, so ist auch nach dieser Zeit noch keine Sättigung der Glucosekonzentration im Hornhautstroma zu beobachten.

In den beiden letzten Abbildungen wird das Verhalten der Glucose im Glaskörper unter den verschiedenen Bedingungen graphisch dargestellt.

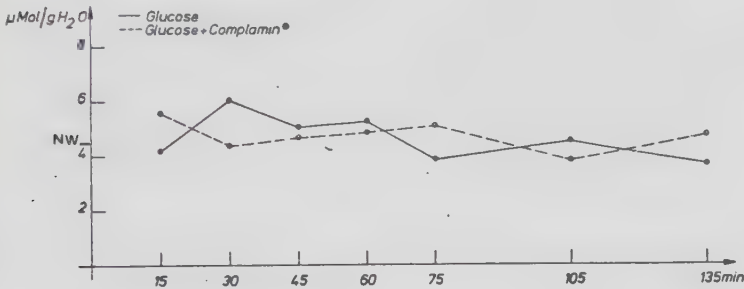


Abb. 33:

Glucose-Spiegel im Glaskörper des unbehandelten Auges nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose bzw. 0,5g 40%iger Glucose und Complamin^R zu definierten Zeiten

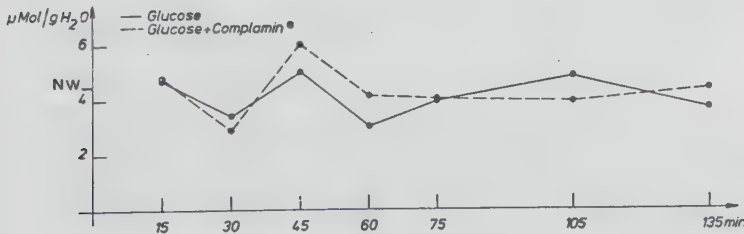


Abb. 34:

Glucose-Spiegel im Glaskörper des mit PCD behandelten Auges nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose bzw. 0,5g 40%iger Glucose und Complamin^R zu definierten Zeiten

Im Glaskörper zeigt sich keine Erhöhung der Glucose-Spiegel über den Normalwert nach Glucose-Injektion und Glucose-Injektion und Complaminzusatz während der gesamten Meßzeit. Dies spricht einerseits für die bekannte Stoffwechselträchtigkeit des Glaskörpers, andererseits auch für die Homogenität des Untersuchungsmaterials (sieben verschiedene Kaninchen). Die Werte liegen von Anfang bis Ende der Meßzeit um $4,5 \mu\text{mol/gH}_2\text{O}$ und damit im Bereich der von WERNER 60 ermittelten Werte und geringfügig über den von SCHÜTTE gefundenen Werten. Auch SCHÜTTE, SCHULZ und REIM 48,49 hatten nach Dauerinfusion von 10%iger Glucose über einen Zeitraum von 2 Stunden nur einen sehr trägen Anstieg der Glucosekonzentration im Glaskörper gesehen, so daß der von uns gefundene Wert nach einmaliger Glucoseinjektion mit diesen Ergebnissen gut korreliert. Ein additiver Effekt des Complaminzusatzes läßt sich auch hier nicht nachweisen.

Wie der Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Normalwerten für Glucose und Fructose in den von uns untersuchten Geweben zeigt, liegen am Ende der Meßzeit, also 135' post injektionem die Glucose- und Fructosespiegel mit und ohne Complamin wieder im Normbereich.

Tab. 1:

Normalwerte für Glucose in $\mu\text{mol/gH}_2\text{O}$ in den von uns untersuchten Geweben

	35 REIM	24 KILP	44 SCHÜTTE	48,49 SCHÜTTE SCHULZ REIM	60 WERNER
	1966	1970	1971	1972	1975
Kammerwasser	6864	6580	6699	6502	6872
Cornea (Zentrum)			3457	4560	4533
Glaskörper		3423		3640	4531

Tab. 2:

Normalwerte für Fructose in $\mu\text{mol/gH}_2\text{O}$ in den von uns untersuchten Geweben ermittelt von SCHÜTTE, WERNER u. REIM 50

Cornea (Zentrum)	Kammerwasser	Glaskörper
556	226	216

Die Fructose-Spiegel in den von uns untersuchten Geweben zeigen, wie nicht anders zu erwarten, keine Beeinflussung durch die i. v. Gabe von Glucose. Auch der Zusatz von Complamin ändert an dieser Tatsache nichts. Es fällt lediglich, ähnlich wie bei den Glucose-Werten eine zeitliche Verschiebung der Konzentrationsmaxima in Kammerwasser und Cornea von ca. 60' auf. Unbeeinflusst zeigen sich auch die Glucose-Spiegel in den einzelnen Geweben nach Fructose-Injektion, und zwar sowohl in der Versuchsserie nur "Fructose-Injektion" als auch in der Serie "Fructose-Injektion und Complaminzusatz".

Die Fructose-Spiegel sind nach Laevulose-Injektion in Kammerwasser und Cornea nur innerhalb der 1. Stunde nach Injektion erhöht, während sich im Glaskörper wiederum kein eindeutiger Effekt nachweisen läßt. Der Zusatz von Complamin läßt auch hier wiederum nicht die erhoffte Erhöhung des Angebots nutritiver Metabolite erkennen. Die von uns festgestellte geringe Beeinflussung der Fructose-Spiegel nach Fructose-Injektion paßt gut zu den von WEICHSELBAUM und WEINSTEIN 57,59 diesbezüglich gefundenen Ergebnissen. Sie stellten nach i. v. Gabe von Fructose weder eine Hyperglykaemie noch einen exzessiven Blut-Fructose Anstieg fest und folgerten daraus eine rasche Fructose-Utilisation sowie eine schnelle Glycogenese.

Aufgrund des methodischen Aufbaus unserer Untersuchungen kann keine statistisch gesicherte Aussage über die Wirksamkeit eines systemisch verabfolgten durchblutungs-

fördernden Medikaments hinsichtlich einer Verbesserung der Versorgung mit nutritiven Metaboliten bei einem vorgeschädigten Auge gemacht werden.

Unsere Untersuchungsergebnisse lassen jedoch, im Gegensatz zur nachgewiesenen Wirksamkeit solcher Medikamente bei lokaler Applikation, die systemische Anwendung zur Verbesserung der Metabolitbereitstellung in den Geweben des vorderen Augensegments wenig effektiv erscheinen.

VIII. Zusammenfassung

Es wurden mit Hilfe des enzymatisch-optischen Tests in vier Versuchsreihen die Glucose- und Fructosespiegel in Kammerwasser, Glaskörper und Cornea des unbehandelten, sowie des mit partieller Cyclo-diathermie behandelten Kaninchenauges nach einmaliger Injektion von Glucose und Laevulose und Zusatz eines durchblutungsfördernden Medikaments bestimmt.

Hierdurch sollte der Frage nachgegangen werden, ob bei einem vorgeschädigten Auge durch systemische Verabfolgung eines durchblutungsfördernden Medikaments das Angebot nutritiver Metabolite im vorderen Augensegment verbessert werden kann.

Wir kamen zu folgenden Ergebnissen:

1. Die bereits nachgewiesene Möglichkeit, die Ernährungslage der Hornhaut eines vorgeschädigten Auges mit Hilfe intravenöser Glucose- und Fructoseinjektionen via Kammerwasser zu verbessern, konnte durch unsere Untersuchungen bestätigt werden.

2. Die zusätzliche intravenöse Verabreichung von Xantinol-Nicotinat läßt im Gegensatz zur nachgewiesenen Wirksamkeit bei lokaler Applikation von Priscol^R keine wesentliche Verbesserung der Metabolitbereitstellung erkennen.

IX. Methodischer Anhang

1. Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
CO	Cornea
d	Schichtdicke
E	Extinktionsdifferenz
ϵ	Extinktionskoeffizient
F-6-P	Fructose-6-Phosphat
G-6-P	Glucose-6-Phosphat
GK	Glaskörper
HK	Hexokinase
KW	Kammerwasser
LA	linkes Auge
mM	10^{-3} molar
nm	10^{-9} m
nMol	10^{-9} Mol
NW	Normalwert
PCD	partielle Cyclodiathermie
PGI	Phosphoglucose-Isomerase
pH	$-\log_{10} (H^+)$
Q	Quotient aus Feuchtigkeit und Trockengewicht
RA	RA rechtes Auge
TRAP	Triäthanolamin-Puffer

IX. Methodischer Anhang

2. Tabellen der Einzelwerte

Tab. 1: Glucose-Werte nach Injektion von 0,5g 40%iger
Glucose/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten
($\mu\text{mol/g}$ frisch)

	15'	30'	45'	60'	75'	105'	135'
RAKW	2,497	9,555	10,040	7,482	4,485	5,941	5,590
LAKW	7,369	8,159	10,236	8,518	7,596	6,999	6,286
RAGK	4,795	3,451	5,002	3,025	3,922	4,825	3,702
LAGK	4,204	6,074	5,167	5,570	3,860	4,913	3,766
RACO	3,719	6,220	6,261	5,138	5,360	10,220	7,619
LACO	3,324	7,819	6,341	8,787	5,505	12,390	4,390

Tab. 2: Fructose-Werte nach Injektion von 0,5g 40%iger
Glucose/ Körpergewicht zu definierten Zeiten
($\mu\text{mol/g}$ frisch)

	15'	30'	45'	60'	75'	105'	135'
RAKW	0,093	0,096	0,219	0,143	0,089	0,102	0,137
LAKW	0,336	--	0,149	0,342	0,386	0,216	0,155
RAGK	0,042	0,019	0,171	0,134	0,236	0,296	0,199
LAGK	0,147	0,189	0,244	0,139	0,208	0,354	0,209
RACO	0,287	0,333	0,398	0,451	1,136	3,947	3,484
LACO	0,316	0,314	0,272	0,235	0,507	5,577	1,726

Tab. 3: Glucose-Werte nach Injektion von 0,5g 40%iger
Laevulose /kg Körpergewicht zu definierten Zeiten
($\mu\text{mol/g}$ frisch)

	15'	30'	45'	60'	75'	105'	135'
RAKW	5,347	7,677	4,975	5,647	1,931	4,911	6,064
LAKW	7,303	7,858	6,085	6,453	6,312	5,816	6,272
RAGK	3,793	3,390	2,906	3,174	3,567	3,176	4,063
LAGK	3,311	3,595	3,715	3,613	3,954	3,801	2,839
RACO	7,195	5,540	4,784	2,877	0,852	3,844	4,270
LACO	7,191	7,340	4,714	4,456	4,472	3,204	2,534

Tab. 4: Fructose-Werte nach Injektion von 0,5g 40%iger
Laevulose /kg Körpergewicht zu definierten Zeiten
($\mu\text{mol/g}$ frisch)

	15'	30'	45'	60'	75'	105'	135'
RAKW	2,580	1,144	1,013	0,564	1,073	0,636	0,146
LAKW	1,695	0,588	0,488	0,376	0,639	0,292	0,162
RAGK	0,260	0,918	0,200	0,227	0,331	0,237	0,099
LAGK	0,311	0,282	0,203	0,232	0,260	0,216	0,140
RACO	2,740	1,932	2,523	1,155	1,008	1,269	0,612
LACO	4,160	0,644	0,740	0,591	0,910	1,235	0,368

Tab. 5: Glucose-Werte nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht und Zusatz von 0,25 ml Xantanol-Nicotinat/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten ($\mu\text{mol/g}$ frisch)

	15'	30'	45'	60'	75'	105'	135'
RAKW	9,965	11,178	9,897	8,869	9,835	4,720	6,180
LAKW	11,930	7,450	9,684	11,015	8,794	6,424	6,380
RAGK	4,822	2,909	6,075	4,489	6,047	3,980	4,400
LAGK	5,526	4,410	4,699	4,803	5,050	3,834	4,755
RACO	6,824	7,884	7,160	8,388	8,051	4,795	5,762
LACO	8,182	9,067	8,013	9,120	7,022	6,295	5,745

Tab. 6: Fructose-Werte nach Injektion von 0,5g 40%iger Glucose/kg Körpergewicht und Zusatz von 0,25 ml Xantanol-Nicotinat/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten ($\mu\text{mol/g}$ frisch)

	15'	30'	45'	60'	75'	105'	135'
RAKW	0,205	0,689	0,128	0,133	0,471	0,110	0,276
LAKW	0,096	0,101	0,199	0,117	0,217	0,202	0,177
RAGK	0,211	0,019	0,121	0,096	0,178	0,197	0,185
LAGK	0,560	0,184	0,111	0,326	0,340	0,484	0,336
RACO	0,168	0,104	0,181	0,442	0,053	0,552	0,348
LACO	0,361	0,373	0,263	0,477	0,178	1,991	0,330

Tab. 7: Glucose-Werte nach Injektion von 0,5g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht und Zusatz von 0,25 ml Xantinol-Nicotinat/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten ($\mu\text{mol/g}$ frisch)

	15'	30'	45'	60'	75'	105'	135'
RAKW	6,569	6,609	7,285	6,440	7,886	7,134	7,242
LAKW	7,112	6,309	8,600	7,454	7,074	7,572	7,680
RAGK	3,666	4,221	3,964	3,680	3,664	3,149	4,570
LAGK	3,711	3,956	5,409	3,490	3,825	3,251	4,287
RACO	5,153	4,867	5,900	4,561	2,105	5,271	5,859
LACO	6,186	4,791	8,082	4,643	4,392	7,061	5,454

Tab. 8: Fructose-Werte nach Injektion von 0,5g 40%iger Laevulose/kg Körpergewicht und Zusatz von 0,25 ml Xantinol-Nicotinat/kg Körpergewicht zu definierten Zeiten ($\mu\text{mol/g}$ frisch)

	15'	30'	45'	60'	75'	105'	135'
RAKW	2,042	1,213	0,957	0,234	0,408	0,449	1,016
LAKW	1,167	1,058	0,838	0,307	0,418	0,415	1,202
RAGK	0,294	0,367	0,385	0,193	0,231	0,243	0,432
LAGK	0,297	0,468	0,331	0,158	0,241	0,173	0,143
RACO	1,448	0,959	1,162	0,680	0,265	0,645	0,342
LACO	0,696	0,934	1,074	0,534	1,776	1,389	0,374

X. Literaturverzeichnis

1. ATHIAKIS, K.N.: Die Behandlung akuter und chronischer Durchblutungsstörungen unter besonderer Berücksichtigung von Complamin.
Medizinische Monatsschrift, Jahrg. 20, Heft 9, 428-430, (1966)
2. BACHMANN, K.: Die photometrische Untersuchung der peripheren Durchblutung und ihrer pharmakologischen Beeinflussung durch Complamin.
Medizinische Klinik, 60. Jahrg. Nr. 35, 1413-1417, (1965)
3. BALG, K.H., LIESER, H., JANSEN, Th: Diagnose und Therapie der zerebro-vaskulären Frühinsuffizienz.
Medizinische Klinik, 58. Jahrg., Nr. 32, 1307-1309, (1963)
4. BASARAB, A.: Die Verwendung von Complamin beim Ulcus duodeni.
Ars Medici, 57. Jahrg. Separata Heft 2, (1967)
5. BERNT, E., BERGMAYER, H.K.: Methoden der enzymatischen Analyse.
2. Auflage, Bd. I und II, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1970)
6. BOECK, M.: Über Metabolitspiegel im Kammerwasser und im Corneaparenchym nach Entfernung des Epithels.
Dissertation, Marburg/Lahn, (1971)
7. DAVSON, H.: The hydration of the cornea.
Biochem. J. 59, 24-28, (1949)
8. DAVSON, H.: The Eye., Vol. I
Academic Press, New York and London
9. DOHLMAN, C.H.: The function of the corneal epithelium in health and disease.
Invest. Ophthalm. 10, 383-407, (1971)
10. FLÜGEL, K.A., MENGEL, E., CORA, R.: Klinisch-elektroenzephalographische Erfahrungen bei "vaso-aktiver" Behandlung mit Complamin.
Medizinische Klinik, 59. Jahrg. Nr. 46 1831-1835, (1964)

11. GREEN, K.: Relation of the epithelial ion transport to corneal thickness and hydration.
Nature 217; 1074-1075, (1968)
12. GREEN, K.: Ion transport across the isolated rabbit cornea.
Exp. Eye Res. 5, 106, (1966)
13. GROSSMANN, D.: Die Behandlung von funktionellen Durchblutungsstörungen mit Complamin und Hydrotherapie.
Med. Welt 20 (N.F.):2267-2269, (1969)
14. HARRIS, J.E. The physiologic control of the corneal hydration.
Amer. J. Ophthal. 44, 262, (1957)
15. HEIM, E.B.: Praktische Erfahrungen mit Complamin bei peripheren Durchblutungsstörungen.
Praxis, Schweizer Rundschau für Medizin 53. Jahrgang, Nr. 33, 1108-1112, (1964)
16. HENNINGHAUSEN, U.: Enzymaktivitäten und Metabolit Spiegel in der Cornea verschiedener Spezies.
Inaugural-Dissertation Marburg (1972)
17. HOHORST, H.J., KREUTZ, F.H., BÜCHER, Th.: Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte.
Biochem. Z. 332, 1-46, (1959)
18. JAKUS, M.A.: The fine structure of the human cornea.
In: The structure of the eye. Editor: SMELSER, G.K., Academic Press London-New York, 343, (1961)
19. KAPPERT, A.: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit Complamin bei zerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen.
Praxis, Schweizer Rundschau für Medizin 50. Jahrgang, Nr. 34, 861-865, (1961)
20. KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
6. neubearbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, (1967)

21. KAULBACH, J.: Ein Beitrag zur Indikationsbreite der Complamin-Behandlung.
Medizinische Klinik, 56. Jahrgang,
Nr. 16-21, 721-723, (1961)
22. KAYE, I., PAPPAS, G.D., DONN, A.: Studies on the cornea.
Fine structure of the rabbit cornea and
the uptake and the transport of colloidal
particles by the cornea in vivo.
J. Cell. Biol., 12, 457-481 (1962)
23. KIENHOLZ, E.: Die Behandlung peripherer Durchblutungs-
störungen mit einem Nikotinsäureabkömm-
ling.
Med. Klinik, 60. Jahrg., Nr. 33,
1321-1324, (1965)
24. KILP, H.: Über die Konzentration einiger Metabolite
in den vorderen Augenabschnitten im Modell-
versuch beim Kaninchen.
Inaugural-Dissertation, Marburg/L. (1971)
25. KINOSHITA, J.H., MASURAT, T., HELFFANT, M.: Pathways
of glucose metabolism in corneal epithelium.
Science 122, 72, (1955)
26. KOCH, E.: Die Utilisation der Zucker. Das Verhalten
des Blutzuckers bei intravenöser Dauerin-
fusion von Fructose, Glucose und Invert-
zuckern.
Ärztl. Forschung Wörishofen 4, 7, (1950)
27. LANG, E., KÜHLER, J.A.: Untersuchungen zur Wirkung von
Xantinol-Nicotinat auf Herz und Kreislauf.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19, 1870-1873,
(1969)
28. LANGHAM, M.E.: Glycolysis in the cornea of the rabbit.
J. Physiol. 126, 396, (1954)
29. MAURICE, D.M.: The cornea and the sclera.
In "The Eye" Vol. I., 2nd edition ed. by
H. Davson, 489, Academic Press New York-
London (1969)

30. MAURICE, D.M., LANGHAM, M.: Glycolysis in the cornea of the rabbit.
J. Physiol., 126, 396-403, (1954)
31. MAURICE, D.M.: The structure and transparency of the cornea.
J. Physiol. (London) 136, 263-286, (1957)
32. PFISTER, R.R., FRIEND, J. u. DOHLMAN, C.H.: Metabolic and histologic alterations of the anterior segments of rabbits after alkali burns.
Arch. Ophthalm. 86, 301-307 (1971)
33. PFISTER, R.R., FRIEND, J. u. DOHLMAN, C.H.: Anterior segment necrosis in rabbits. Metabolic and histologic changes.
Arch. Ophthalm. 86, 301 (1971)
34. RASAWI, H.: Postoperative Thromboseprophylaxe mit Complamin.
Med. Welt, 18 (N.F.), 195-198, (1968)
35. REIM, M.: Untersuchungen über Enzymaktivitäten und Metabolitgehalte des energieliefernden Stoffwechsels in der Hornhaut.
Habil. Schrift, Marburg/L., (1966)
36. REIM, M.: Warum ist die Hornhaut durchsichtig?
Bericht über die 71. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg (1972)
37. REIM, M., BOECK, H., KRUG, P., VENSKE, G.: Aqueous Humour and Cornea Stroma Metabolite Levels under Various Conditions.
Ophthalm. Res. 3, 241-250, (1972)
38. REIM, M., HENNINGHAUSEN, U., HILDEBRANDT, D., MAIER, R.: Enzyme Activities in the Cornea Epithelium and Endothelium of Different Species.
Ophthalm. Res. 2, 171-182, (1971)
39. REIM, M., LAX, F., LICHTHE, H., TURSS, R.: Steady state levels of glucose in the different layers of the cornea, aqueous humour, blood and tears in vivo.
Ophthalmologica 154, 39-50, (1967)

40. REIM, M., LICHTHE, H.: Beziehungen zwischen Energiestoffwechsel und Hornhauttrübung.
Graef. Arch. Ophthal. 169, 365, (1965)
41. REIM, M., SCHÜTTE, E., CATTEPOEL, H.: Experimentelle Variation der Spiegel einiger Metabolite in der Cornea.
Bericht über die 71. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg (1972)
42. RILEY, M.V.: Aerobic glycolysis in the ox cornea.
Exp. Eye Res. 8, 193, (1969)
43. ROHEN, J. W.: Das Auge und seine Hilfsorgane.
Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. III: Haut und Sinnesorgane, 4. Teil, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York, (1964)
44. SCHÜTTE, E.: Metabolitspiegel im Kammerwasser und in der Cornea nach Cyclodiathermie und lokaler Vereisung des Ciliarkörpers, sowie nach Auffüllung der Vorderkammer mit Luft und Silikonöl.
Inaugural-Dissertation, Marburg/L. (1971)
45. SCHÜTTE, E., CATTEPOEL, H., REIM, M.: Änderungen der Glucosespiegel im Kammerwasser und in der Cornea nach Verödung des Ciliarkörpers.
Bericht über die 71. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg (1972)
46. SCHÜTTE, E., GÖTZ, D. CHAO, L.D.: Über den Einfluß des Hornhautepithels auf den Fructosegehalt im Hornhautstroma und Kammerwasser.
Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. 187, 131-136, (1976)
47. SCHÜTTE, E., REIM, M.: Metabolite und Hydratation der Kaninchenhornhaut.
Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. 187, 131-136, (1973)

48. SCHÜTTE, E., SCHULZ, I., REIM, M.: Lactate and Pyruvate Levels in the Aqueous Humour and in the Cornea after Cyclodiathermy.
Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthalm. 185, 325-330, (1972)
49. SCHÜTTE, E., SCHULZ, I., REIM, M.: Cornea Nutrition by Intravenous Glucose-Infusion.
Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthalm. 185, 161-169, (1972)
50. SCHÜTTE, E., WERNER, R.D., REIM, M.: Intravenous Fructose Infusion.
Ophthalm. Res. 7, 73-79, (1975)
51. STRUCK, H.: Der Einfluß von 7-(2-Hydroxy 3-(N-2-hydroxy-äthyl-N-methylamino)-propyl)-1-3-dimethyl-xanthin-pyridin-3-carboxylat auf den Cholesteringehalt der Leber von Ratten.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 16, 710-712, (1966)
52. TENG, C.C.: Fine structure of the human cornea: Epithelium and stroma
Am. J. Ophthalm. 54, 969-1002, (1962)
53. TENG, C.C.: The fine structure of the corneal epithelium and basement membrane of the rabbit.
Am. J. Ophthalm. 51, 278 (1961)
54. THOFT, R.A., FRIEND, J., DOHLMAN, C.D.: Corneal glucose concentration
Arch. Ophthalm. 85, 467, (1971)
55. TURSS, R., FRIEND, J., DOHLMAN, C.H.: Effect of a corneal fluid barrier on the nutrition of the epithelium.
Exp. Eye Res. 9, 254-259 (1970)
56. VENZLAFF, U.: Ätiologie, Klinik und Behandlung zerebraler Durchblutungsstörungen.
Med. Welt 19, (N.F.), 1816-1822, (1968)

57. WEICHSELBAUM, T.E., ELMAN, R., LUND, R.H.: Comparative utilisation of fructose and glucose given intravenously.
Proc. soc. exp. Biol. Med., New York
75, 186 (1950)
58. WEINSTEIN, P.: Adjuvante Behandlung der vasculären Veränderungen des Augenhintergrundes mit Complamin.
Klin. Monatsblätter für Augenheilkunde
147, 877, (1965)
59. WEINSTEIN, J. J. , ROE, J.H.: Utilisation of fructose by human subjects and animals.
Journal Laborat. Chir. Med., St. Louis
40, 39 (1952)
60. WERNER, R.D.: Fructoseinfusion nach Cyclodiathermie des Ciliarkörpers.
Inaugural-Dissertation, Marburg/L. (1975)

Lebenslauf

26. 7. 1943	geboren in Amsterdam
1950 - 1963	Grundschule und Gymnasium
Feb. 1963	Abitur am Ostsee-Gymnasium Timmendorfer Strand
1963 - 1966	Zeitsoldat bei der Bundeswehr
SS 1966	Aufnahme des Medizinstudiums in Marburg/L.
Herbst 1967	Heirat einer Kollegin
1968	Geburt unseres Sohnes Jan
Aug. 1969	Physikum; Beginn des klinischen Studiums
Juli 1972	Zulassung zum Staatsexamen
Dez. 1972	Beendigung des Staatsexamens
1973	Medizinalassistentenzeit in Marburg/L.
März 1973	Beginn einer Dissertation in der Universitäts-Augenklinik Marburg/Lahn
1. 4. 1974	Antritt einer Assistentenstelle an der Abteilung für Augenheilkunde der Medizinischen Hochschule Lübeck
1976	Beendigung der Dissertation

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Professoren und Dozenten:

Amon, Beckmann, Berendes, Bommer, Braasch, Brück, Buch-
holz, Dimroth, Dittrich, Dölle, Duven, Eissner, Engel-
hardt, Exner, Friederich, Ganz, Golenhofen, Gossmann,
Graul, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Henessen, Hensel, Hess,
Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hort, Jakob, Kaffarnik,
Karlson, Kessel, Knauff, Koransky, Korb, Kühnel, Leh-
mann-Grube, Linneweh, Lübbers, Mahr, Mann, Martini,
Massarat, Mattes, Nesswetha, Neurath, Petry, Pots, Por-
tig, Piper, Reim, Rodeck, Rohen, Sekeris, Schiff, Schley-
er, Schmid, Schmitz-Moormann, Schneider, Seidel F.,
Seidel W., Siegert, Siss, Stosch v., Straub, Strohmeier,
Uhlarik, Vogt, Voss, Walcher, Wesemann, Wiegandt,
Zilliken.

Mein Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herr Dr. med. E. SCHÜTTE stellte das Thema und gab Anregungen zur Gestaltung der Arbeit.

Die Herren Professoren Dr. M. REIM, sowie später Dr.Dr.h.c. STRAUB stellten mir einen Arbeitsplatz an der Marburger Augenklinik zur Verfügung.

Fräulein DRAHT danke ich für die Messung der Blutzuckerwerte.

Frau CATTEPOEL unterstützte mich häufig beim Operieren der Versuchstiere.

Herr HINZ, Lübeck, zeichnete die Abbildungen

Frau PODS, Lübeck, besorgte die Schreibarbeit

Ich widme diese Arbeit meiner Frau, Frau Dr. B. HEUELS, deren Verständnis und Unterstützung wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

